

UNIVERSIDAD DE GRANADA

FACULTAD DE FARMACIA

DEPARTAMENTO DE BIOQUÍMICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR II



TESIS DOCTORAL

CAROLINA TERESA GONZÁLEZ ANTÓN

2015

Editorial: Universidad de Granada. Tesis Doctorales
Autora: Carolina Teresa González Antón
ISBN: 978-84-9125-348-8
URI: <http://hdl.handle.net/10481/41229>

UNIVERSIDAD DE GRANADA

FACULTAD DE FARMACIA

DEPARTAMENTO DE BIOQUÍMICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR II

TESIS DOCTORAL

Evaluación de la saciedad, índice glucémico, carga glucémica, índice insulinémico y hormonas gastrointestinales en panes de diferente composición y procesado

Tesis Doctoral para optar al grado de Doctor por la Universidad de Granada presentada por:

Carolina Teresa González Antón

Bajo la dirección de los doctores:

Ángel Gil Hernández

María Dolores Mesa García

Granada, 2015

El doctorando, Carolina Teresa González Antón, y los directores de la tesis Ángel Gil Hernández y María Dolores Mesa García., garantizamos, al firmar esta tesis doctoral, que el trabajo ha sido realizado por el doctorando bajo la dirección de los directores de la tesis y hasta donde nuestro conocimiento alcanza, en la realización del trabajo, se han respetado los derechos de otros autores a ser citados, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

En Granada a 23 de julio de 2015

Director/es de la Tesis



Fdo.: Ángel Gil Hernández

Doctorando



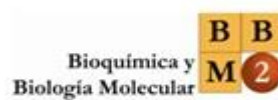
Fdo.: Carolina González Antón



Fdo: María Dolores Mesa García

Esta Tesis Doctoral se ha financiado a través de dos contratos de investigación entre la Fundación General Universidad de Granada Empresa y:

- La Interprofesional Agroalimentaria de la cadena cereales-harina-pan (INCHERPAN).
“Proyecto nº 3714 “Evaluación del índice glucémico, carga glucémica e índice insulinémico de panes españoles”.
- La Empresa PURATOS N.V. Proyecto nº 3728, “Evaluación del efecto saciante de “Puravita Breakfast®” en adultos sanos”.



AGRADECIMIENTOS

Sin duda alguna, esta ha sido una etapa muy importante de desarrollo personal y profesional, y cada etapa de la vida, siempre va acompañada del apoyo de personas cercanas que te ayudan a conseguir tus objetivos.

Desde mis 18 añitos, di el pequeño salto de Almería a Granada a formarme en esta universidad, y desde el principio tuve el apoyo de mi familia, estaban muy orgullosos de que su hija fuera a estudiar una carrera fuera de casa. Mamá, papá, tata, muchas gracias por estar ahí siempre en los momentos buenos y malos; sin vosotros todo esto no hubiera sido posible. Gracias a todos mis amigos y a todas las personas que he conocido durante el desarrollo de esta tesis.

Mis comienzos en la investigación fueron gracias a la Dra. Reyes Artacho Martín-Lagos, quien me concedió mi primera Matrícula de Honor en la diplomatura de Nutrición y Dietética, y la Dra. María Dolores Ruiz López, que también me dio la oportunidad de trabajar con ellas en mi trabajo fin de Máster. Ambas sois muy especiales para mí. Os estaré siempre agradecida por darme la oportunidad de trabajar con vosotras y adentrarme en el mundo de la investigación. Siempre me habéis ayudado en lo que he necesitado y habéis confiado en mí para vuestros proyectos. De nuevo, gracias.

A mis directores, el Dr. Ángel Gil Hernández y la Dra. María Dolores Mesa, muchísimas gracias por vuestro tiempo y dedicación, sois un referente de que el trabajo bien hecho es fruto del esfuerzo y la ilusión. Es para mí un honor para mí haber tenido la posibilidad de trabajar en vuestro grupo de investigación. Ángel, gracias por confiar en mí y brindarme la oportunidad de llevar a cabo mi tesis doctoral. MD, gracias por tu tiempo y tu paciencia, por las largas tardes revisando trabajo sin descanso, me has enseñado mucho.

A mis compañeros de trabajo, instituto y departamento, gracias por ayudarme siempre en lo que habéis podido. Muchas gracias Mari Cruz, Laura, Belén, Luis, Susana, Jesús, Miguel, Chiqui, Cándido, María José, Herminio, Carolina, Vicente.

Estefania, mi fiel “compi” de mesa, es un placer coincidir con personas como tú en el trabajo, gracias por todo. Julio, muchísimas gracias por estar siempre ahí para ayudarme incluso estando muy ocupado trabajando, te deseo lo mejor en tu reciente matrimonio. Fran, amigo, quien

nos iba a decir que desde nuestro primer año de carrera, íbamos a coincidir trabajando en el mismo sitio, ha sido un placer compartir esta etapa contigo, gracias por todo.

Un apartado especial a mis “compis” dietistas-nutricionistas: Anabel, Ana, Paloma y Aitor. Grandes personas y grandes profesionales con los que he tenido la suerte de poder trabajar y compartir proyectos en esta etapa. Anabel, mi “primica”, las vueltas que da la vida, un placer que el destino nos haya reencontrado. Ana, me encanta cuando conecto tan rápido con la gente, es un placer conocer personas como tú. Paloma, desde que te conocí en la carrera sabía que serías una gran profesional y lo estás demostrando con creces, un placer haber trabajado juntas. Aitor, “compi” de máster, quien nos iba a decir que coincidiríamos en nuestras tesis, un placer compartir proyectos con el autor de “Mi dieta cojea”.

Por último, mi pareja Miguel Ángel. Muchas gracias por hacerme ver la vida de una forma más fácil y darme tu apoyo y tu cariño cuando más lo necesito. Apareciste cuando menos lo esperaba, y fue un regalo en mitad de esta etapa. Me ayudas cada día a ser mejor persona y soy muy feliz a tu lado. De nuevo, gracias.

ABREVIATURAS

AECOSAN: Agencia Española de Consumo, Seguridad Alimentaria y Nutrición

AGCC: ácidos grasos de cadena corta

AGM: ácidos grasos monoinsaturados

AGP: ácidos grasos poliinsaturados

AGS: ácidos grasos saturados

AIBI: *International Association of Plant Bakers* (Asociación Internacional de Panaderos Industriales)

AUC: *area under de curve* (área bajo la curva)

CCK: colecistoquinina

CE: Comunidad Europea

CEOPAN: Confederación Española de Organizaciones de Panadería

CG: carga glucémica

CONSORT: *Consolidated Standards of Reporting Trials* (Estándares Consolidados para los Informes de Ensayos Clínicos)

CP: consumo prospectivo

DE: desviación estándar

DM2: diabetes mellitus tipo 2

EA: escala de apetito

ECV: enfermedades cardiovasculares

Eq: equivalente

FAO/WHO: *Food and Agriculture Organization of the United Nations/World Health Organization* (Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura/Organización Mundial de la Salud)

GIP: *Gastric inhibitory peptide* (Péptido gastrointestinal insulínico)

GLP-1: *Glucagon-like peptide-1* (Péptido 1 análogo del glucagón)

HC: hidratos de carbono

HC-BIO: hidratos de carbono biodisponibles

HMGA: *Human Gut Hormone Panel* (Panel de hormonas intestinales humanas)

IC: intervalo de confianza

IDF: *International Diabetes Federation* (Federación Internacional de Diabetes)

IG: índice glucémico

IGP: Indicación Geográfica Protegida

IE: ingesta de energía

IIn: *Insulinaemic index* (Índice insulínico)

IS: *Satiety index* (Índice de saciedad)

ISAK: *International Society for the Advancement of Kinanthropometry* (Sociedad Internacional para el Avance de la Cineantropometría)

IMC: Índice de masa corporal

MAGRAMA: Ministerio de Agricultura, Alimentación y Medio Ambiente

MLG: modelo lineal general

OMS: Organización Mundial de la Salud

PAC: Parámetro de apetito compuesto

PTB: Pan de trigo blanco

PIT: Pan integral de trigo

PRISMA: *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*

PP: *Pancreatic polypeptide* (Polipéptido pancreático)

PYY: *Peptide YY* (Péptido YY)

RTS: Reglamentación Técnico Sanitaria

RPANCOVA: *Analysis of covariance rp.power* (Análisis de covarianza para mediciones repetidas)

SM: síndrome metabólico

SPSS: *Statistical Package for the Social Sciences* (Paquete estadístico para Ciencias Sociales)

TFEQ: *Three-Factor Eating Questionnaire* (Cuestionario de ingesta de comida de tres factores)

UIB: *Union Internationale de la Boulangerie et de la Boulangerie-Pâtisserie* (Unión Internacional de la Panadería y de la Confeitería)

USDA: *United States Department of Agriculture* (Departamento de Agricultura de Estados Unidos)

UNESCO: *United Nations Organization for Education, Science and Culture* (Organización de las Naciones Unidas para la Educación, la Ciencia y la Cultura)

VAS: *Visual Analogue Scales* (Escala Visual Analógica)

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS	25
ANTECEDENTES	29
DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DEL PAN	31
ASPECTOS HISTÓRICOS DEL PAN	33
CONSUMO ACTUAL DE PAN	35
Harina	39
Agua	40
Levadura	41
Sal	41
Aditivos y complementos panarios	41
Masa madre	42
PROCESO DE ELABORACIÓN	43
Amasado	43
Fermentación	44
División, heñido o boleado, reposo y formado	45
Cocción	45
Aplicación del frío en panadería	46
CRITERIOS DE CALIDAD DEL PAN	47
COMPOSICIÓN Y VALOR NUTRICIONAL DEL PAN	48
Energía	48
Hidratos de carbono	49
Fibra	50
Proteínas	50
Grasa	51
Vitaminas	51
Minerales	51
CONCEPTOS DE ÍNDICE GLUCÉMICO, CARGA GLUCÉMICA E ÍNDICE INSULINÉMICO	52
Definición y significado del índice glucémico	52
Definición y significado de la carga glucémica	53
Utilidad clínica del índice glucémico versus carga glucémica	53
Definición y significado del índice insulinémico	54
Aspectos metodológicos sobre el índice glucémico: recomendaciones	55
APETITO, SACIEDAD Y PLENITUD	57
Medida del apetito, plenitud y saciedad	60
<i>Marcadores de comportamiento de plenitud y saciedad</i>	60
<i>Marcadores fisiológicos de plenitud y saciedad</i>	63
IMPLICACIÓN DEL MEDIO AMBIENTE Y LA DIETA EN LA REGULACIÓN DEL APETITO	67
Índice glucémico y saciedad	67
IMPORTANCIA DEL PAN EN LA PREVENCIÓN DE ENFERMEDADES CRÓNICAS	71
EL PAN COMO ALIMENTO FUNCIONAL	72
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	75

HIPÓTESIS	77
OBJETIVO GENERAL	77
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	77
MATERIALES Y MÉTODOS	79
ESTUDIO 1. METODOLOGÍA PARA LA REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA EVIDENCIA CIENTÍFICA DEL EFECTO DEL CONSUMO DE PAN SOBRE LA SACIEDAD EN HUMANOS (ANEXO I)	81
CRITERIOS DE SELECCIÓN DE ARTÍCULOS	81
Criterios de inclusión	81
Criterios de exclusión	81
MÉTODOS PARA LA EVALUACIÓN DE SACIEDAD Y PLENITUD	82
METODOLOGÍA PARA LA EVALUACIÓN DE LA INFLUENCIA DE DISTINTOS PANES SOBRE EL HAMBRE, LA PLENITUD Y LA SACIEDAD, ASÍ COMO SOBRE LA RESPUESTA GLUCÉMICA E INSULINÉMICA POSTPRANDIAL EN ADULTOS SANOS	83
ESTUDIO 2. “ENSAYO CLÍNICO PARA LA EVALUACIÓN DE LA INFLUENCIA DE LA INGESTA DE CINCO TIPOS DE PANES DE COMPOSICIÓN Y PROCESOS DE ELABORACIÓN DIFERENTES Y CONSUMIDOS DE FORMA HABITUAL EN ESPAÑA, SOBRE EL HAMBRE, LA PLENITUD Y LA SACIEDAD, ASÍ COMO SOBRE LA RESPUESTA GLUCÉMICA E INSULINÉMICA POSTPRANDIAL EN ADULTOS SANOS (ANEXO II)”	83
CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	83
Criterios de inclusión	83
Criterios de exclusión	84
VOLUNTARIOS	84
DISEÑO EXPERIMENTAL	85
PANES EVALUADOS	87
Panecillos blancos e integrales	87
<i>Barra común</i>	87
<i>Barra precocida</i>	88
<i>Pan candeal</i>	88
<i>Pan tradicional de Granada, pan de Alfacar</i>	89
<i>Pan integral completo hecho con harina ecológica</i>	90
Composición de los panes del estudio	91
ESTUDIO 3. “ENSAYO CLÍNICO PARA LA EVALUACIÓN DE LA INFLUENCIA DE LA INGESTA DE “PURAVITA BREAKFAST®” SOBRE EL HAMBRE, LA PLENITUD Y LA SACIEDAD POSTPRANDIAL EN ADULTOS SANOS, ASÍ COMO SOBRE LA RESPUESTA GLUCÉMICA E INSULINÉMICA EN ADULTOS SANOS (ANEXO III)	93
CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	93
Criterios de inclusión	93
Criterios de exclusión	93
DISEÑO EXPERIMENTAL	94
VOLUNTARIOS	96
PRODUCTOS	97
<i>Puravita breakfast®</i>	97
<i>Desayuno control</i>	97
METODOLOGÍA PARA LA EVALUACIÓN DE LA INFLUENCIA DE DISTINTOS PANES SOBRE EL HAMBRE, LA SACIEDAD Y LA PLENITUD ASÍ COMO SOBRE LA RESPUESTA GLUCÉMICA E INSULINÉMICA POSTPRANDIAL EN ADULTOS SANOS	98

DECLARACIÓN DE PRINCIPIOS ÉTICOS	98
EVALUACIÓN PSICOMÉTRICA DE LA RESTRICCIÓN DE COMIDA	98
ANTROPOMETRÍA	99
HISTORIA CLÍNICA, HÁBITOS DE VIDA, HÁBITOS DIETÉTICOS E INGESTA ESTIMADA DE NUTRIENTES	100
ESCALAS VISUALES ANALÓGICAS	101
INGESTA DE ENERGÍA	102
TOMA DE MUESTRAS DE SANGRE	103
MÉTODOS ANALÍTICOS	104
Determinaciones de insulina, ghrelina, GLP-1, GIP, PYY y PP	104
Determinaciones de CCK en plasma	104
Determinaciones de glucosa en plasma	104
CÁLCULOS DEL ÁREA BAJO LA CURVA DE LOS PARÁMETROS DE APETITO, GLUCOSA, INSULINA Y HORMONAS GASTROINTESTINALES	104
ESTADÍSTICA	105
Estudio 2	105
Estudio 3	106
RESULTADOS	107
ESTUDIO 1. REVISIÓN SISTEMÁTICA PAN Y SACIEDAD (ANEXO I)	109
PANES CON HARINAS DE DIFERENTE COMPOSICIÓN	109
PANES QUE CONTIENEN OTROS INGREDIENTES DIFERENTES A HARINAS	121
PANES CON ÁCIDOS ORGÁNICOS AÑADIDOS	124
PANES ELABORADOS POR DIFERENTES TECNOLOGÍAS	126
ESTUDIO 2. “ENSAYO CLÍNICO PARA LA EVALUACIÓN DE LA INFLUENCIA DE LA INGESTA DE CINCO TIPOS DE PANES DE COMPOSICIÓN Y PROCESOS DE ELABORACIÓN DIFERENTES Y CONSUMIDOS DE FORMA HABITUAL EN ESPAÑA, SOBRE EL HAMBRE, LA SACIEDAD Y LA PLENITUD, ASÍ COMO SOBRE LA RESPUESTA GLUCÉMICA E INSULINÉMICA POSTPRANDIAL EN ADULTOS SANOS (ANEXO II)”	129
CARACTERÍSTICAS DE LOS SUJETOS	129
ÍNDICE GLUCÉMICO, CARGA GLUCÉMICA E ÍNDICE INSULINÉMICO	130
CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS POSTPRANDIALES DE HORMONAS GASTROINTESTINALES	133
EVALUACIÓN DEL APETITO Y ACEPTACIÓN SENSORIAL	136
CORRELACIONES ENTRE ÍNDICE GLUCÉMICO, CARGA GLUCÉMICA E ÍNDICE INSULINÉMICO, HORMONAS GASTROINTESTINALES, INGESTA DE ENERGÍA <i>AD LIBITUM</i> Y PARÁMETROS DE APETITO	139
ESTUDIO 3. “ENSAYO CLÍNICO PARA LA EVALUACIÓN DE LA INFLUENCIA DE LA INGESTA DE “PURAVITA BREAKFAST®” SOBRE EL HAMBRE, LA PLENITUD Y LA SACIEDAD POSTPRANDIAL EN ADULTOS SANOS, ASÍ COMO SOBRE LA RESPUESTA GLUCÉMICA E INSULINÉMICA EN ADULTOS SANOS (ANEXO III)”	141
CARACTERÍSTICAS DE LOS SUJETOS	141
EVALUACIÓN DEL APETITO	142
RESPUESTAS GLUCÉMICA, INSULINÉMICA Y DE LAS HORMONAS GASTROINTESTINALES	146
DISCUSIÓN	151
ESTUDIO 1. REVISIÓN SISTEMÁTICA PAN Y SACIEDAD (ANEXO I)	153
ESTUDIO 2. “ENSAYO CLÍNICO PARA LA EVALUACIÓN DE LA INFLUENCIA DE LA INGESTA DE CINCO TIPOS DE PANES DE COMPOSICIÓN Y PROCESOS DE ELABORACIÓN DIFERENTES Y CONSUMIDOS DE FORMA	

HABITUAL EN ESPAÑA, SOBRE EL HAMBRE, LA SACIEDAD Y LA PLENITUD, ASÍ COMO SOBRE LA RESPUESTA GLUCÉMICA E INSULINÉMICA POSTPRANDIAL EN ADULTOS SANOS (ANEXO II)“	161
ESTUDIO 3. “ENSAYO CLÍNICO PARA LA EVALUACIÓN DE LA INFLUENCIA DE LA INGESTA DE “PURAVITA BREAKFAST®” SOBRE EL HAMBRE, LA PLENITUD Y LA SACIEDAD POSTPRANDIAL EN ADULTOS SANOS, ASÍ COMO SOBRE LA RESPUESTA GLUCÉMICA E INSULINÉMICA EN ADULTOS SANOS (ANEXO III)“	168
CONCLUSIONES	173
BIBLIOGRAFÍA	177
ANEXOS	197
ANEXO I. MODIFICATION OF APPETITE BY BREAD CONSUMPTION: A SYSTEMATIC REVIEW OF RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS	199
ANEXO II. GONZALEZ-ANTON C, RICO MC, SANCHEZ-RODRIGUEZ E, RUIZ-LOPEZ MD, GIL A, MESA MD. GLYCEMIC RESPONSES, APPETITE RATINGS AND GASTROINTESTINAL HORMONE RESPONSES OF MOST COMMON BREADS CONSUMED IN SPAIN. A RANDOMIZED CONTROL TRIAL IN HEALTHY HUMANS. NUTRIENTS. 2015A;27:7(6):4033-5	231
ANEXO III. GONZALEZ-ANTON C, LOPEZ-MILLAN B, RICO MC, SANCHEZ-RODRIGUEZ E, RUIZ-LOPEZ MD, GIL A, MESA MD. AN ENRICHED, CEREAL-BASED BREAD AFFECTS APPETITE RATINGS AND GLYCEMIC, INSULINEMIC, AND GASTROINTESTINAL HORMONE RESPONSES IN HEALTHY ADULTS IN A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL. J NUTR. 2015B;145:231–238.	252
ANEXO IV. ESCALAS VISUALES ANALÓGICAS (VISUAL ANALOGUE SCALES, VAS) PARA LA EVALUACIÓN DEL APETITO Y LA SACIEDAD	260
ANEXO V. HOJA INFORMATIVA PARA EL PARTICIPANTE ESTUDIO 2	261
ANEXO VI. CONSENTIMIENTO INFORMADO ESTUDIO 2	262
ANEXO VII. CUESTIONARIO DE COMIDAS DE TRES FACTORES (THREE FACTOR EATING QUESTIONNAIRE) (TEFQ)	263
ANEXO VIII. ESCALAS VISUALES ANALÓGICAS (VISUAL ANALOGUE SCALES, VAS) PARA LA EVALUACIÓN DE LAS PROPIEDADES ORGANOLÉPTICAS DE LOS PANES	266
ANEXO IX. CUESTIONARIO DE REGISTRO DE ALIMENTOS DE 24 H. RECOMENDACIONES NUTRICIONALES	267
ANEXO X. HOJA INFORMATIVA PARA EL PARTICIPANTE ESTUDIO 3	284
ANEXO XI. CONSENTIMIENTO INFORMADO EN EL ESTUDIO 3	286
ANEXO XII. HISTORIA CLÍNICA Y CUESTIONARIO DE HÁBITOS DE VIDA	287

INDICE DE FIGURAS Y TABLAS

Figura 1. Consumo anual de pan (kg/capita) en el mundo durante el periodo de 2006-2010.	36
Figura 2. Ecuación para calcular el índice glucémico.	52
Figura 3. Ecuación para calcular la carga glucémica.	53
Figura 4. Ecuación para calcular el índice insulinémico.	54
Figura 5. Pan blanco, barra común.	87
Figura 6. Pan blanco, barra precocida.	88
Figura 7. Pan candeal.	89
Figura 8. Pan de Alfacar.	90
Figura 9. Pan integral completo con harina ecológica.	91
Figura 10. Diagrama CONSORT con los procesos de reclutamiento, aleatorización y análisis final.	96
Figura 11. Plano de Frankfort.	100
Figura 12. VAS: ítem hambre.	101
Figura 13. VAS: ítem saciedad.	101
Figura 14. VAS: ítem plenitud.	101
Figura 15. VAS: ítem consumo prospectivo.	101
Figura 16. Ecuación para el cálculo de la puntuación de apetito compuesto.	102
Figura 17. Muestras de sangre para evaluar distintos tipos de panes españoles en adultos sanos (Estudio 2).	103
Figura 18. Muestras de sangre para evaluar el desayuno Puravita en adultos sanos (Estudio 3).	103
Figura 19. Ejemplo del método trapezoidal para el cálculo del AUC.	105
Figura 20. Concentraciones plasmáticas de glucosa e insulina. A) Glucosa (mg/dl); B) Insulina (mU/ml).	132
Figura 21. Concentraciones plasmáticas postprandiales de hormonas gastrointestinales. A) Ghrelina (ng/ml); B) GLP-1 (pg/ml); C) GIP (pg/ml); D) PP (pg/ml).	134
Figura 22. Características sensoriales de los panes evaluados. A) Apariencia del pan; B) Regusto del pan; C) Olor del pan; D) Palatabilidad del pan.	137
Figura 23. Evolución postprandial de los parámetros de saciedad estudiados. A) Hambre (mm); B) Saciedad (mm); C) Plenitud (mm); D) Consumo prospectivo (mm); E) Puntuación de apetito compuesto (mm).	143
Figura 24. Correlación entre almuerzo <i>ad libitum</i> ingerido y los parámetros de saciedad estudiado a los 240 min después de la ingesta del desayuno experimental o del desayuno control. A) Correlación entre almuerzo <i>ad libitum</i> ingerido y hambre a los 240 min; B) Correlación entre almuerzo <i>ad libitum</i> ingerido y saciedad a los 240 min; C) Correlación entre almuerzo <i>ad libitum</i> ingerido y plenitud a los 240 min; D) Correlación entre almuerzo <i>ad libitum</i> ingerido y consumo prospectivo a los 240 min; E) Correlación entre almuerzo <i>ad libitum</i> ingerido y puntuación de apetito compuesto a los 240 min.	145
Figura 25. Concentraciones plasmáticas postprandiales de glucosa e insulina después de la ingesta del desayuno experimental y del desayuno control. A) Glucosa (mg/dl); B) Insulina (mUI/l).	146
Figura 26. Concentraciones plasmáticas de hormonas gastrointestinales involucradas en el control del apetito tras la ingesta del desayuno experimental y del control. A) Ghrelina (pg/ml); B) GLP-1 (pg/ml); C) GIP (pg/ml); D) PP (pg/ml).	148

Tabla 1. Producción y consumo de pan en Europa durante 2012.	38
Tabla 2. Energía y macronutrientes de diferentes panes (por 100 g de pan).	49
Tabla 3. Estudios que han relacionado los efectos de los alimentos con bajo índice glucémico sobre la saciedad y/o la ingesta de alimentos.	69
Tabla 4. Composición de los panes estudiados.	92
Tabla 5. Información nutricional de los desayunos Puravita Breakfast® y control.	97
Tabla 6. Resumen de los artículos incluidos en la revisión sistemática.	112-119
Tabla 7. Características demográficas y antropométricas de la población.	129
Tabla 8. AUC para la glucosa e insulina postprandial después la ingesta de los cinco panes españoles evaluados en adultos sanos.	130
Tabla 9. Índice glucémico, carga glucémica e índice insulinémico después de la ingesta de los cinco panes españoles evaluados en adultos sanos.	130
Tabla 10. Concentraciones plasmáticas de hormonas gastrointestinales (AUC) después de la ingesta de los cinco panes españoles evaluados en adultos sanos.	135
Tabla 11. Parámetros de apetito postprandial (AUC), ingesta de energía del día anterior a la intervención (24 h antes), IE en el almuerzo <i>ad libitum</i> , y IE el día de la intervención (24 h después), y aceptación sensorial de los cinco panes españoles evaluados en adultos sanos.	139
Tabla 12. Correlaciones globales entre índice glucémico, carga glucémica e índice insulinémico con la IE <i>ad libitum</i> , parámetros de apetito y las AUC de las hormonas gastrointestinales después de consumir los cinco panes españoles evaluados con los datos obtenidos por el modelo lineal general.	140
Tabla 13. Características demográficas, antropométricas y concentraciones plasmáticas de voluntarios adultos sanos.	141
Tabla 14. Ingesta de energía y puntuaciones VAS después de la ingesta del desayuno experimental y del desayuno control, expresado como AUC de las curvas postprandiales, en voluntarios adultos sanos.	142
Tabla 15. Correlaciones entre los parámetros de apetito a los 240 min tras haber consumido el desayuno experimental o el desayuno control y la ingesta de energía <i>ad libitum</i> .	144
Tabla 16. Concentraciones plasmáticas de glucosa, insulina y hormonas gastrointestinales (AUC).	147
Tabla 17. Correlaciones entre los parámetros de apetito a los 240 min después de la ingesta del pan experimental y el pan control, así como con la ingesta de energía <i>ad libitum</i> , con las AUC de las hormonas gastrointestinales obtenidas de los datos globales.	149

Esta Tesis Doctoral ha dado lugar a las siguientes publicaciones y comunicaciones a congresos:

a) Publicaciones

- Gonzalez-Anton C, Artacho R, Ruiz-Lopez MD, Gil A, Mesa MD. Modification of appetite by bread consumption: a systematic review of randomized controlled trials. Cr Rev Food Sci Nutr [In press] (ANEXO I).
- Gonzalez-Anton C, Rico MC, Sanchez-Rodriguez E, Ruiz-Lopez MD, Gil A, Mesa MD. Glycemic responses, appetite ratings and gastrointestinal hormone responses of most common breads consumed in Spain. A randomized control trial in healthy humans. Nutrients. 2015;27:7(6):4033-53 (ANEXO II).
- Gonzalez-Anton C, Lopez-Millan B, Rico MC, Sanchez-Rodriguez E, Ruiz-Lopez MD, Gil A, Mesa MD. An enriched, cereal-based bread affects appetite ratings and glycemic, insulinemic, and gastrointestinal hormone responses in healthy adults in a randomized controlled trial. J Nutr. 2015;145:231–238 (ANEXO III).

b) Comunicaciones a congresos

Comunicación oral: **"Glycaemic index methodology"** at the III Meeting of Young Researchers in Nutrition (III Jornadas de Jóvenes Investigadores en Nutrición) 5th July 2015, Sevilla.

Póster: **"Valoración sensorial de cinco panes españoles mediante "Visual Analogue Scales"**". III Congreso FESNAD, Sevilla, 2015.

Premio FESNAD 2015 a la mejor comunicación oral: **"Evaluation of the satiating effect of "Puravita Breakfast®" in healthy human adults"**

Póster: **"Evaluation of the appetite ratings by visual analogue scales (VAS) after consumption of a breakfast soft bread"**. III World Congress of Public Health Nutrition. 9-12 noviembre 2014. Las Palmas de Gran Canaria.

Póster: **"Glycaemic index, glycaemic load and insulinaemic index of five different Spanish breads"**. III World Congress of Public Health Nutrition. 9-12 noviembre 2014. Las Palmas de Gran Canaria.

Comunicación oral: **"Glucose and insulin responses after the intake of Puravita Breakfast® soft bread in healthy adults"**. XXXVII Congreso de la Sociedad Española de Ciencias Fisiológicas. 24-26 septiembre 2014. Parque de las Ciencias de Granada.

Comunicación oral: **"Evaluation of the satiating effect of "Puravita Breakfast®" in healthy human adults"** at the II Meeting of Young Researchers in Nutrition (II Jornadas de Jóvenes Investigadores en Nutrición) from 2nd to 3rd July 2014, Pamplona.

Póster: **"Perfil postprandial de hormonas gastrointestinales tras el consumo de Puravita Breakfast®"**. XVI Reunión de la Sociedad Española de Nutrición. 3 al 5 de julio 2014, Universidad de Navarra. Pamplona.

RESUMEN

El pan es un alimento básico cuyo perfil nutricional depende de los ingredientes incluidos en su composición o las tecnologías empleadas en su elaboración. Su consumo ha disminuido en los últimos años debido a la creencia popular de que “el pan engorda”. Sin embargo, en paralelo a esta disminución del consumo, se ha observado un aumento de la obesidad y de la prevalencia de las enfermedades metabólicas relacionadas, como la diabetes y las enfermedades cardiovasculares.

El efecto del pan sobre el control del apetito y la saciedad, y sobre los niveles postprandiales de la glucosa e insulina, y el perfil de hormonas gastrointestinales plasmáticas implicadas en el control del hambre y la saciedad es diferente dependiendo del tipo de pan, de sus ingredientes y podría también estar influenciado por los procesos tecnológicos utilizados para la fabricación del pan. Resulta interesante conocer los efectos fisiológicos implicados en la regulación del apetito, así como los efectos sobre el metabolismo de los hidratos de carbono de los distintos tipos de panes y cuáles son los ingredientes y procesos tecnológicos responsables de estas diferencias, con objeto de poder elegir los panes más adecuados para cada situación que pudieran ayudar a mantener un adecuado balance energético y mejorar el control del apetito, reducir la ingesta de energía y así contribuir a la disminución del peso corporal, uno de los factores de riesgo principales para muchas enfermedades metabólicas.

El objetivo de la presente Tesis Doctoral ha sido evaluar la influencia de distintos tipos de panes, con diferente composición o procesos de elaboración, sobre las sensaciones de hambre, saciedad y plenitud, así como su efecto sobre la respuesta glucémica postprandial. Para esto, se ha planteado una revisión sistemática para conocer la evidencia científica existente sobre el efecto del consumo de pan sobre la saciedad y las respuestas glucémica e insulinémica, y las hormonas gastrointestinales relacionadas con el control del apetito y la saciedad en humanos. Como segundo trabajo incluido, se ha evaluado la influencia de la ingesta de cinco tipos de panes de composición y procesos de elaboración diferentes y consumidos de forma habitual en España, sobre el hambre, la saciedad y la plenitud, así como en la respuesta glucémica, insulinémica, y sobre las concentraciones plasmáticas de hormonas gastrointestinales responsables del control del apetito y la saciedad postprandial en adultos sanos. Como tercer trabajo se ha evaluado la influencia de la ingesta de “Puravita Breakfast®”, un pan enriquecido en fibra y proteínas, comparado con un desayuno isocalórico y con la misma cantidad de azúcares y grasa, sobre el hambre, la saciedad y la

plenitud y la respuesta glucémica, insulinémica y sobre las concentraciones plasmáticas de hormonas gastrointestinales responsables del control del apetito y la saciedad postprandial en adultos sanos.

Para la revisión sistemática se seleccionaron 28 estudios controlados y aleatorizados que evaluaban el efecto del pan sobre la saciedad. Los estudios se clasificaron en función de sus objetivos según se utilizaran panes que diferían en la composición de las harinas, panes con otros ingredientes añadidos, panes que incorporaban ácidos orgánicos para su fabricación y panes elaborados con diferentes procesos tecnológicos.

La metodología utilizada para la evaluación de la respuesta postprandial de apetito y saciedad ha sido estandarizada recientemente en Europa y se basa en el uso de escalas analógicas visuales (visual analogue scales, VAS) realizadas de forma postprandial cada 30 min desde tiempo 0 a los 240 min. Para la determinación de la respuesta postprandial de glucosa, insulina y hormonas gastrointestinales se recogieron muestras de sangre a distintos tiempos durante los 240 min después de haber ingerido los distintos panes. Al finalizar el periodo postprandial se proporcionó a los voluntarios un almuerzo estándar *ad libitum* y se cuantificó la cantidad ingerida.

La revisión sistemática muestra que los panes que incluyen harina de centeno y de altramuz, y determinadas dosis de goma guar, chía, fibra o ácidos orgánicos resultan más saciantes que los panes de harinas refinadas.

Por otro lado, no hemos encontrado diferencias significativas entre los índices glucémicos (IG) obtenidos para los distintos panes españoles evaluados y sólo el pan integral ecológico y el pan de Alfacar tuvieron un IG significativamente inferior a la glucosa. La carga glucémica (CG) y el índice insulinémico (IIn) fueron menores después de la ingesta de los panes que tras la solución de glucosa, mientras que el pan integral ecológico tuvo la menor CG, similar al pan de Alfacar, pero inferior a la del resto de los panes blancos. En cuanto a las hormonas gastrointestinales, el pan integral ecológico indujo una mayor secreción del péptido gastrointestinal insulinoatrófico (GIP) y polipéptido pancreático (PP), mientras que no se obtuvieron diferencias en los parámetros de apetito entre los panes estudiados.

En el tercer estudio, se observó una disminución postprandial del consumo prospectivo y un incremento de la saciedad tras la ingesta de un pan enriquecido en fibra y proteínas comparado con

un desayuno control isocalórico y con el mismo contenido en grasas. Los resultados muestran que este pan ejerce un efecto sobre los mecanismos fisiológicos relacionados con la saciedad, modificando el perfil de las concentraciones postprandiales de hormonas gastrointestinales y su relación con los parámetros de apetito así como con la menor ingesta de energía *ad libitum* durante el almuerzo posterior. Además, las concentraciones plasmáticas postprandiales de glucosa e insulina fueron inferiores tras la ingesta del pan enriquecido en fibra y proteínas, lo que muestra una mejor respuesta fisiológica.

Como conclusión de la presente Tesis Doctoral, podemos decir que la inclusión de fibra, proteínas y otros ingredientes como ácidos orgánicos, harina de legumbres y granos completos en la elaboración de pan, así como la utilización de ciertas tecnologías, dan lugar a una mejor respuesta a nivel de saciedad, así como mejor respuesta glucémica e insulinémica, y mejora el perfil plasmático de las hormonas gastrointestinales involucradas en el control del apetito. Por tanto, el consumo de panes más saludables podría ser una estrategia útil para la prevención de enfermedades crónicas no transmisibles como la obesidad, la diabetes mellitus 2, y las enfermedades cardiovasculares.

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) las enfermedades crónicas no transmisibles, como son la obesidad, la diabetes, las enfermedades cardiovasculares (ECV), el cáncer y las enfermedades respiratorias crónicas, constituyen uno de los principales problemas de salud pública en los países desarrollados (OMS, 2010). Concretamente, la OMS considera que el aumento de la obesidad es un factor que condiciona la aparición de nuevas enfermedades crónicas, como el síndrome metabólico (SM), donde el factor común es la obesidad central. Además de la obesidad, los individuos con SM tienen dos de los siguientes síntomas: niveles de triacilglicéridos elevados, niveles bajos de colesterol HDL, hipertensión y/o niveles elevados de glucosa en plasma. Por lo tanto, la mayor parte de afectados tienen o van a desarrollar una ECV y posteriormente diabetes mellitus tipo 2 (DM2) (*International Diabetes Federation, Federación Internacional de Diabetes, IDF, 2006*).

Los principales motivos que actualmente son responsables del aumento de la prevalencia de sobrepeso y obesidad, son los cambios en el estilo de vida, concretamente los cambios en el patrón de la ingesta de alimentos y el sedentarismo (OMS, 2010). En la sociedad de los países desarrollados, descrita como “obesogénica”, se estimula el consumo excesivo de energía proveniente de azúcares y grasas principalmente, obviando nutrientes importantes como vitaminas o minerales. Los alimentos que contienen cantidades elevadas de azúcares, provocan una liberación postprandial de glucosa y de insulina más elevada que otros alimentos, pudiendo provocar a largo plazo una pérdida de salud. A esta situación de sobreingesta calórica, se suma un incremento en el sedentarismo y la escasa práctica de actividad física, que converge en un balance de energía positivo. Por tanto, la dieta es una herramienta importante que puede contribuir a la prevención de la obesidad y del resto de enfermedades crónicas no transmisibles. En este sentido, la dieta Mediterránea está considerada como uno de los pilares básicos para llevar una alimentación saludable. Ésta se caracteriza por la abundancia de productos frescos, como frutas, verduras, cereales, legumbres y frutos secos, un consumo moderado de pescado, marisco, aves de corral, productos lácteos y huevos, así como el consumo de pequeñas cantidades de carnes rojas. El empleo de aceite de oliva como principal fuente grasa y un aporte moderado de vino, son otras características de este tipo de dieta, que es considerada además como un estilo de vida (Estruch *et al.*, 2013).

El pan es un alimento tradicional de la dieta Mediterránea, fuente de cereales y rico en hidratos de carbono. El consumo de este alimento ha sufrido un descenso muy marcado en los

últimos años, principalmente debido a que “popularmente” se ha asociado con el aumento de peso y la obesidad. Sin embargo, hasta la fecha no se ha podido demostrar que haya relación directa entre la ingesta de pan y el sobrepeso y la obesidad (Bautista-Castaño y Serra-Majem, 2012). De hecho, si observamos la evolución del consumo de pan y la evolución de obesidad en los últimos años, podemos constatar que existe una relación inversa, que no confirma ese efecto obesogénico asociado al pan (Bautista-Castaño y Serra-Majem, 2012). Además, según Loria-Kohen (2010), la inclusión de pan en dietas hipocalóricas orientadas a la pérdida de peso, mejora la adherencia a dichas dietas.

Por estos motivos, es importante demostrar científicamente si existe o no una relación real entre el pan y la obesidad, así como evaluar el efecto del consumo de pan sobre parámetros relacionados con el metabolismo de los hidratos de carbono y sobre el control del apetito y la saciedad que puedan modificar la ingesta de alimentos y, en consecuencia, la ganancia de peso y la obesidad.

Como se indicará más adelante en la sección de Hipótesis y Objetivos, se desarrollarán estos últimos con más detalle.

ANTECEDENTES

DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DEL PAN

Según el Artículo 2 de la Reglamentación Técnico Sanitaria (RTS) para la fabricación, circulación y comercio del pan y panes especiales, el pan se define como un producto perecedero resultante de la cocción de una masa obtenida por la mezcla de harina de trigo, sal comestible y agua potable fermentada por especies de microorganismos propios de la fermentación panaria, como *Saccharomyces cerevisiae* (Calaveras, 2004).

A partir de esta definición, la RTS establece tres categorías de productos:

- **Pan común** (Artículo 3), que es el pan de consumo habitual en el día, elaborado con harina de trigo y que cumpla los requisitos establecidos para las materias primas (harina, agua, levadura y sal) y al que solo se le pueden añadir coadyuvantes tecnológicos y aditivos autorizados para este tipo de pan.
- **Pan especial** (Artículo 4), que es aquel pan no incluido en el artículo 3, que reúna alguna de las condiciones siguientes, respecto a su composición:
 - Que se haya incorporado cualquier aditivo y/o coadyuvante tecnológico de la panificación, autorizado para panes especiales, tanto a la masa panaria como a la harina.
 - Que se haya utilizado como materia prima, harina enriquecida.
 - Que se haya añadido cualquier ingrediente que eleven suficientemente su valor nutritivo, como gluten de trigo seco o húmedo, salvado o grañones; leche entera, concentrada, condensada, en polvo, total o parcialmente desnatada, o suero en polvo; huevos frescos, refrigerados, conservados u ovoproductos; harinas leguminosas (soja, habas, guisantes, lentejas y judías) en cantidad inferior al 3% en masa de harina empleada, sola o mezclada; harinas de malta o extracto de malta, azúcares comestibles y miel, grasas comestibles, cacao, especias y condimentos o pasas, frutas u otros vegetales naturales, preparados o condimentados.
 - Que no lleve microorganismos propios de la fermentación, voluntariamente añadidos.
- **Productos semielaborados** (Artículo 4. Bis), que se pueden clasificar en:
 - **Pan precocido:** es la masa cuya cocción ha sido interrumpida antes de llegar a su finalización, siendo sometida posteriormente a un proceso de congelación a

cualquier otro proceso de conservación autorizado.

- **Masa congelada:** es la masa que, habiendo sido o no fermentada y habiendo sido o no formada la pieza, ha sido posteriormente congelada antes de ser cocida.
- **Otras masas semielaboradas:** son las que han sido posteriormente sometidas a un proceso de conservación autorizado, distinto de la congelación, como la refrigeración, con el objetivo de inhibir el proceso de fermentación.

Una vez definido el concepto de pan, hay que establecer cómo se clasifica dentro de cada una de las categorías, de pan común y de pan especial, teniendo en cuenta que los productos semielaborados, cuando estén terminados de cocer y preparados para su consumo, pasarán a convertirse en alguna de las variedades de pan común o pan especial. En el pan común, podemos apreciar en el pan común dos tipos muy diferenciados, en función de la textura de la miga, según sea dura y compacta, o bien blanda, alveolada y esponjosa. Así, nos encontramos con dos clases diferentes de **pan común**, definidas en el Artículo 6 de la RTS:

- **Pan bregado, de miga dura, español o candeal.** Es el obtenido mediante elaboración en la que es indispensable el uso de cilindros refinadores. Se consideraran pan común todas aquellas variedades regionales elaboradas a partir de una masa de pan candeal, con las distintas denominaciones que cada una adopta, como la telera, lechuguino, fabiola, pan de cruz, y otros existentes. La masa candeal produce panes densos, con miga blanca de estructura firme y compacta, con alveolos pequeños y corteza lisa, dorada y brillante.
- **Pan de flama o miga blanda.** Es el obtenido con una mayor proporción de agua que el pan bregado y que no precisa normalmente del refinado con cilindros. Se consideran pan de flama todas aquellas especialidades regionales y otras tales como la baguette, la chapata, el pan francés, el payés, el gallego, y otras existentes elaboradas a partir de una masa de pan de flama, con las distintas denominaciones que cada una adopta.

Por su parte, el **pan especial** puede recibir las siguientes denominaciones, que el Artículo 7 de la RTS incluye a título enunciativo y no limitativo, prohibiéndose cualquier denominación que induzca error al consumidor:

- **Pan integral:** es el elaborado con harina integral.
- **Pan con grañones:** es el elaborado con harina integral al que se le han añadido grañones convenientemente tratados.

- **Pan de Viena y pan francés:** es el pan de flama elaborado a base de masa blanda, entre cuyos ingredientes deben incluir, además de los básicos, azúcares, leche o ambos a la vez, en la cantidad suficiente para una buena práctica de fabricación.
- **Pan tostado:** es el que, después de su cocción, es cortado en rebanadas y sometido a tostado y envasado.
- **Biscote:** es el que, después de su cocción en moldes con tapa, es cortado en rebanadas y sometido a tostado y envasado.
- **Colines:** son los fabricados con una masa panaria que contiene la cantidad suficiente de grasa para una buena práctica de fabricación, posteriormente es laminada, cortada en cilindros, fermentada y horneada.
- **Pan de otro cereal:** es aquel en el que se emplea harina de trigo mezclada con harina de otro cereal en una proporción mínima del 51% y recibe el nombre de pan de este último cereal.
- **Pan enriquecido:** es aquel en cuya elaboración se han incorporado harinas enriquecidas o en el que se han empleado sustancias enriquecedoras, según lo dispuesto en la legislación vigente.
- **Pan de molde o americano:** es aquel que tiene una ligera corteza blanda y que para su cocción ha sido introducido en molde.
- **Pan rallado:** es el producto resultante de la trituración industrial del pan. Se prohíbe fabricarlo con restos de pan procedentes de establecimientos de consumo.

Debido a sus ingredientes, además de su forma externa o el procedimiento de su elaboración, son también panes especiales los siguientes: pan bizcochado, pan dulce, pan de frutas, palillos, bastones, grisines, pan ácimo y otros. En el caso de la fibra, se podrá decir que un pan tiene alto contenido de fibra cuando contenga, como mínimo, 6 g de fibra por 100 g de pan, o 3 g de fibra por 100 kcal, y en este caso se podrá incluir “fuente de fibra” en su etiquetado (Reglamento (CE) 109/2008).

ASPECTOS HISTÓRICOS DEL PAN

La historia del pan ha sido recopilada por varios autores (Capel, 1991; Tejera, 1993; Varela, 1991). Para conocer los orígenes del pan debemos remontarnos a un pasado lejano, donde se

especula que el descubrimiento fue casual, y situarnos en la época neolítica, en la que un antepasado del hombre conoció las semillas y cereales, y supo que una vez triturados y mezclados con agua, daban lugar a una papilla. Este hombre olvidó la papilla en una especie de olla, y al volver encontró una torta granulada, seca y aplastada. El primer pan acababa de tomar forma.

Desde Egipto se consolidaron las técnicas de panificación ya que descubrieron la fermentación y con ella el verdadero pan, el pan fermentado, y se crearon los primeros hornos para cocerlo. El alimento de los egipcios pobres se componía principalmente de pan y cebolla. Una vez que Grecia adopta el pan en su vida diaria, a través de las relaciones comerciales con los egipcios, lo va perfeccionando. Los griegos, en el siglo III A.C., hicieron de la panadería un arte, con más de setenta panes diferentes, formas variadas y diferentes masas panaderas de trigo, cebada, avena, salvado, centeno e incluso masa de arroz, añadiendo especias, miel, aceites y frutos secos.

En la época romana, el pan comienza a ser un alimento representativo de las diferentes clases sociales: el pueblo consumía un "pan negro", conocido como "*panis plebeius*", mientras que las clases altas, consumían un pan blanco, elaborado con harinas más finas, lo cual constituyó un símbolo de estatus social. En la España mozárabe, el cultivo de cereales era suficiente y por esto el pan era el alimento base de la dieta cotidiana. Durante esta época, se consumía pan blanco y el llamado "pan rojo", un pan más tosco, formado por harina y salvado. Durante la Edad Media, el cultivo de cereales descendió en Europa, y con ello vinieron los periodos de hambre, y la escasez de este alimento básico. El pan blanco, en esta época seguía siendo signo de prestigio social, sólo accesible para clases ricas y pudientes.

Posteriormente, en la época moderna, progresa la agricultura, las investigaciones sobre la harina y se consigue la mejora en técnica del molino, lo que aumenta la producción del trigo y consigue una harina mejor. El precio del pan bajó al aumentar la oferta y el pan blanco (antes solo para determinadas clases sociales) llegó a toda la población. En el siglo XIX se inventó el molino de vapor, que permitió la evolución de los sistemas de panificación y comenzó a airearse la masa panaria. Además, aparece un nuevo tipo de levadura y surgen técnicas mecánicas para amasar el pan, motivos por los cuales la industria del pan creció rápidamente. En los últimos doscientos años, ha aumentado enormemente la producción mundial de trigo, que junto con el pan y el resto de cereales, ocupan la base de la pirámide de los alimentos establecidas por organismos internacionales.

En España, el consumo de pan supone un 11,6% de las calorías de la dieta (Ruiz *et al.*, 2015); se consumen unos 160 g diarios, por debajo del resto de países mediterráneos, sin sobrepasar tres escasas raciones diarias. A pesar de esto, la industria de la panificación se esmera en mejorar la calidad de sus productos. En la actualidad existen unas 315 variedades de pan en nuestras Comunidades. El consumo preferente se hace bajo la forma de barra (75%), baguette (10%) y chapata (7%) (Gil y Serra, 2010).

La harina refinada pierde la mayor parte de los nutrientes esenciales, mientras que la integral los conserva en gran proporción y por eso la industria del pan está centrándose en la elaboración de panes más saludables y sofisticados para satisfacer las demandas de la población.

CONSUMO ACTUAL DE PAN

El pan es un alimento que se consume por todas las partes del mundo. La producción mundial de trigo según la proyección de agosto de 2015 del Departamento de Agricultura de Estados Unidos (USDA), será de 726,54 millones de toneladas, cerca de 4,59 millones de toneladas más de lo estimado el mes pasado. La producción mundial de trigo de 2014 fue de 725,25 millones de toneladas. Los 726,54 millones de toneladas estimados este año podrían significar un incremento de 1,29 millones de toneladas o un 0,18% en la producción de trigo alrededor del mundo. Los máximos productores son la Unión Europea, China, India, Rusia y Estados Unidos (USDA, 2015). Como podemos observar en la **Figura 1**, hay un reparto muy desigual del consumo de pan en los distintos países del mundo en los años 2006-2010. Los mayores consumidores son: Turquía, Chile, Argentina y Polonia, mientras que el consumo de pan en países de la cuenca mediterránea, como España e Italia, es similar al consumo en Estados Unidos.

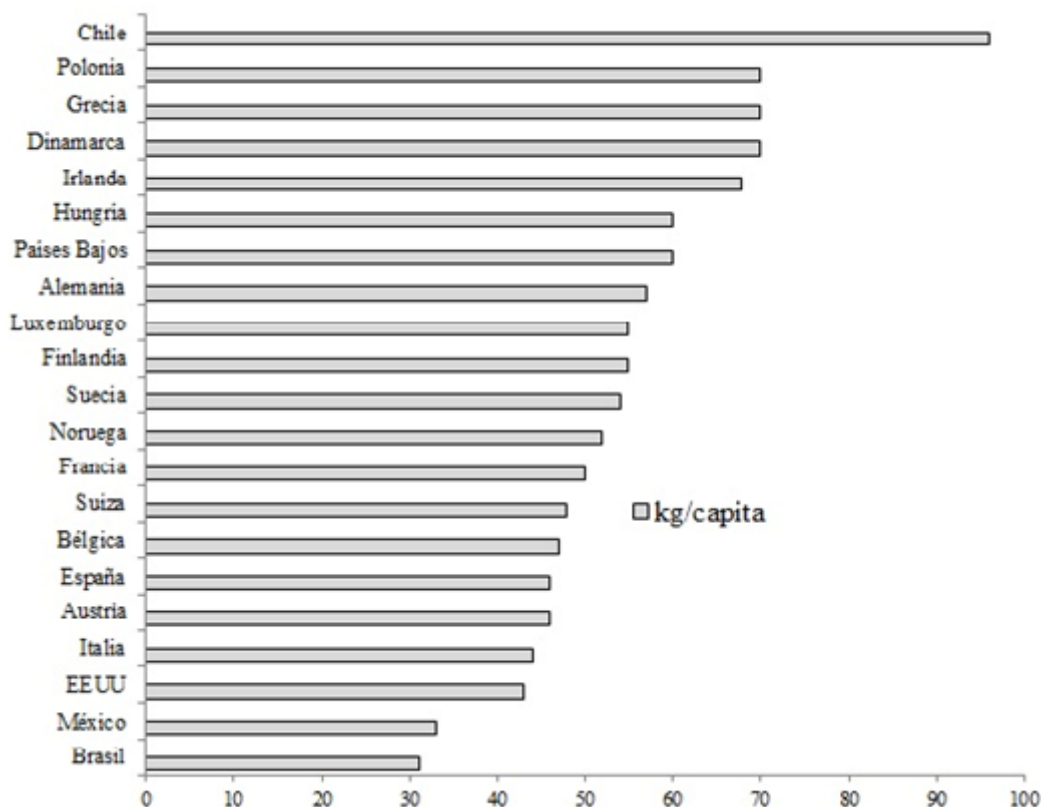


Figura 1. Consumo anual de pan (kg/cápita) en el mundo durante el periodo de 2006-2010 (Adaptado de: *Union Internationale de la Boulangerie et de la boulangerie-Pâtisserie*, UIB, 2015).

La situación en Europa también es diferente entre países. Durante los años 2011-2012, la producción de pan ha sido relativamente estable en algunos países, como Finlandia, Francia, Alemania, Grecia e Italia. Sin embargo, en la mayoría de los países se ha observado una disminución sostenida de la producción de pan durante este periodo de tiempo. Además, hay que sumar que el patrón de consumo de pan entre países es muy diferente. En 2012, el mayor consumo se registró en Turquía con una media de 120 kg/por persona y año y el menor consumo se observó en Reino Unido con 32 kg/por persona y año (**Tabla 1**). Teniendo en cuenta los datos de consumo de estos 16 países, la media europea se sitúa en 58 kg de pan por persona y año. Una parte importante del descenso en el consumo se debe al cambio en los hábitos alimentarios, propiciado por el mayor poder adquisitivo familiar. Se consume aproximadamente la misma cantidad de harina por persona, pero se consume menos pan y más productos de bollería, pastelería, y galletería que antes. A esto ha contribuido también, sin duda, la disminución de la calidad del pan, que se ha ido agravando en

los últimos años. También ha influido mucho la opinión de algunos médicos, que equivocadamente responsabilizan al pan del incremento de la obesidad en todos los países. Cuando, en general, lo que contribuye al aumento de peso son los alimentos que acompañan al pan, y especialmente el tamaño de los platos consumidos (Gil y Serra, 2010).

Sin embargo, la situación está cambiando durante los últimos años. Datos del Ministerio de Agricultura, Alimentación y Medio Ambiente (MAGRAMA) del año 2013, indicaron que el consumo de pan se incrementó en ese último año en los hogares españoles, registrando una ingesta media de 36,12 kg por persona y año, lo que supone un 5,75% del gasto destinado en los hogares a la alimentación (MAGRAMA, 2013). De este estudio, se desprende que se ha incrementado el consumo de pan en un 1,8% durante los meses de mayo 2012 a abril 2013, con respecto al mismo periodo del año anterior. Las variedades de pan fresco y congelado han sido las más consumidas en los hogares españoles suponiendo un 84,2% en el periodo 2012-2013. Este incremento se debe al aumento en el consumo de pan fresco integral, que se incrementó en un 14,3% y del pan fresco sin sal, que aumentó un 18,2%. El 15,8% restante corresponde al pan industrial cuya compra ha aumentado un 3,3%.

Los países con un consumo medio de más de 50 kg por persona y año se consideran países donde el pan es un alimento básico. Es importante analizar las razones por las que el consumidor deja de comer pan para revertir esta tendencia y llevar a cabo iniciativas a nivel nacional para promocionar el consumo de pan (Confederación Española de Organizaciones de Panadería, CEOPAN, 2014).

Tabla 1. Producción y consumo de pan en Europa durante 2012.

País	Producción total (T) 2012	Incremento/descenso en la producción respecto 2011	Consumo anual (kg persona/año) 2012	Incremento/descenso del consumo respecto 2011
Alemania	6400000	estable	56	estable
Bélgica	620000	descendiendo	58	descendiendo
Bulgaria	698000	-1%	95	-1%
Dinamarca	126102	-10%	45	estable
Eslovenia	85728	+2,7%	42	Estable
España	1650000	+1,2%	35,9	-1,2%
Finlandia	210000	estable	42	estable
Francia	3100000	estable	57	estable
Grecia	865000	+4%	68	+2,5%
Italia	3000000	-2%	52	+1,3%
Noruega	203000	-1%	40,4	-4%
Países Bajos	522009	-1%	63,4	-1%
Reino Unido	1439915	-0,05%	32,3	-2,05%
Rusia	6891724	-1,8%	57,5	No disponible
Turquía	9200000	-2%	120	-2%
Total	35065028		938,5	
	2191564		58,6	

Adaptado de: *International Association of Plant Bakers (AIBI)*, 2013.

INGREDIENTES UTILIZADOS PARA LA FABRICACIÓN DEL PAN

Los procesos de fabricación del pan y los ingredientes utilizados han sido revisados por Gil y Serra (2010). Los ingredientes básicos necesarios para la fabricación del pan son: harina de trigo o de otros cereales, agua potable, levaduras, como *Saccharomyces cerevisiae* utilizadas para fermentar la masa panaria, y sal comestible. La calidad de la harina es un elemento esencial en la calidad del pan. El arte del panadero es llevar a cabo el amasado, la fermentación y la cocción en las mejores condiciones, de tal forma que la pasta conserve su porosidad y elasticidad para producir el mejor pan posible. A continuación, vamos a comentar las principales características de estos ingredientes.

Harina

La principal materia prima para la elaboración de pan es la harina de trigo, aunque también pueden utilizarse harinas de otros cereales en proporciones adecuadas que permitan la panificación. Las tres especies principales de trigo utilizadas para la fabricación del pan son: *Triticum vulgare*, *Triticum durum* y *Triticum compactum*. La primera especie es idónea para hacer harina de pan, mientras que la segunda suele emplearse en la fabricación de pastas y la tercera para la fabricación de harina de confitería (Cheftel y Cheftel, 1976; García, 2012).

El trigo se somete a molienda para su utilización en forma de harina o sémola. En el proceso de molienda, se descartan partes anatómicas del grano de trigo, con la consiguiente pérdida de valor nutritivo de los productos resultantes. El grado de manipulación del grano permite obtener harinas con distintas características; el cien por cien de extracción del trigo corresponde a una harina integral completa, mientras que una extracción del 72-74% permite obtener una harina blanca comercial panificable. En la harina de menor grado de extracción hay menos proteínas, grasa (principalmente insaturada), cenizas (minerales), fibra y vitaminas, y más hidratos de carbono digeribles (principalmente almidón) que en el cereal integral. Las harinas de trigo panificables que son utilizadas para la fabricación de pan contienen: almidón: 68-74%, agua: 14-16%, gluten (proteínas): 8-12%, azúcares: 1-2%, grasas: 1-1,5% y minerales: 0,5-1,5%. Estos componentes permiten que tras el amasado de la harina de trigo con agua, se forme una pasta flexible, capaz de retener los gases formados en la fermentación. Según la calidad de la harina, la masa será más o menos porosa, y tras la cocción dará lugar a un pan más o menos voluminoso.

Dentro de los componentes de la harina, el **almidón** es el que está en mayor proporción.

Tiene además un papel fundamental en el proceso de obtención de la masa, en la fermentación y en la estructura del pan cocido. Suministra los azúcares necesarios para la fermentación contribuyendo directamente a la producción de CO₂ y por tanto al levantamiento de la masa. En cuanto a la proporción en el grano, las **proteínas** ocupan el segundo lugar. Dentro de las proteínas son fundamentales aquellas que constituyen el gluten, es decir, las gliadinas y gluteninas. El gluten es el responsable de la formación de la red proteica durante el amasado y la fermentación, y dará soporte a los gránulos de almidón durante la fermentación y cocción, por lo que su calidad es de suma importancia durante el proceso de panificación. Dentro de los **azúcares**, las pentosanas también son importantes en el proceso de panificación, a pesar de que están en mucha menor proporción (1-2,5%). Hay que tener controladas las proporciones de pentosanas solubles e insolubles, puesto que las primeras tienen un efecto positivo sobre la absorción de agua y el volumen del pan y las segundas el efecto contrario. Las pentosanas juegan un papel importante en la economía de agua del proceso. Absorben aproximadamente el 30% del agua presente, y lo que es más importante, la retienen. El cuarto componente importante, son los **lípidos** complejos, fundamentalmente los fosfolípidos, que son los responsables de dar estanqueidad al sistema por su interacción con las proteínas durante el proceso de panificación, de modo que no se escape el CO₂ producido durante la fermentación.

Agua

La cantidad y la calidad del agua utilizada en la elaboración del pan influyen directamente en sus características finales. La dureza del agua es la principal característica que afecta al pan resultante. El agua ideal para la panificación es el agua medianamente dura y que contiene sales minerales suficientes para reforzar el gluten y así servir como alimento para la levadura. Además, tenemos el efecto sobre el sabor, ya que el agua dura da buen sabor al pan, en cambio el agua blanda da al pan un sabor desagradable.

El contenido de agua, se puede modificar regulando la cantidad de agua añadida a la masa durante el proceso de fabricación o eliminando el agua al final del proceso de elaboración mediante el tostado. De esta manera, se obtienen diferentes tipos de pan, como el pan candeal, con poca cantidad de agua, el pan de flama o miga blanda que contiene más cantidad de agua o los biscotes o pan tostado cuya agua se elimina después de ser horneado y cortado, obteniéndose un producto con un contenido de humedad menor, y por tanto, con mayor proporción de otros nutrientes.

Levadura

La levadura prensada se produce a nivel industrial en las empresas especializadas. El proceso consiste principalmente en sembrar cepas puras de *Saccharomyces cerevisiae* sobre un sustrato de melazas procedentes de la extracción de azúcar de remolacha o de caña. Para ello las melazas se someten a un proceso previo de calentamiento para evitar contaminaciones. Una vez fría la melaza se introduce en los tanques y se efectúa la siembra. Éste es un proceso exotérmico por el cual los tanques se deben refrigerar interna o externamente. Una vez terminado el proceso, cuando la reproducción de *Saccharomyces cerevisiae* llega a su punto óptimo, el contenido de los tanques se somete a un proceso de centrifugación para separar el líquido sobrante y también los componentes fibrosos. La pasta de levadura obtenida se prensa para conseguir las pastillas de levadura que se utilizan habitualmente.

Sal

La cantidad y la calidad, y el momento de adicionar la sal tienen un papel importante en las características finales del pan: regula el proceso de fermentación y mejora la plasticidad de la masa, aumentando la capacidad de hidratación de la harina y por tanto, el rendimiento de la panificación. Favorece además la coloración y finura de la corteza, sin embargo aumenta la higroscopicidad. Por otra parte, la sal restringe la actividad de las bacterias productoras de ácidos y controla la acción de la levadura, regulando el consumo de azúcares y dando por tanto, una corteza de mayor calidad.

La cantidad de sal adicionada al pan suele proporcionar un contenido de sal aproximado de 1-1,5 g/100 g. En productos panarios obtenidos de masas congeladas o de fermentación controlada es ligeramente superior, ya que se adiciona un mayor contenido de sal durante su elaboración con el objetivo de retrasar el inicio de la fermentación. Actualmente también se fabrica pan sin sal y el alimento como tal, va disminuyendo también el contenido, para cumplir el acuerdo establecido con la Agencia Española de Consumo, Seguridad Alimentaria y Nutrición (AECOSAN), como medida para ayudar a mejorar la salud de la población (AECOSAN, 2009).

Aditivos y complementos panarios

Los aditivos y complementos panarios utilizados en la elaboración del pan común y del pan especial están incluidos en la RTS. La mayor parte de los países europeos tienen reglamentación similar, con alguna excepción. También se incluyen en la RTS los aditivos que potencialmente se

pueden utilizar en el proceso de molienda del trigo donde se especifica la dosis máxima de uso en cada caso. La lista de potenciales aditivos permitidos es muy larga, pero eso no quiere decir que se empleen siempre. Dentro de los coadyuvantes de la panificación se encuentran: 1) mejorantes panarios con valor nutritivo (azúcares, harina de malta, grasas comestibles, etc.) y 2) otros complementos panarios (ácido L-ascórbico, ortofosfato monocálcico y bicálcico). Entre los aditivos encontramos: reguladores del pH, emulgentes, antiapelmazantes, desmoldeadores y aceites comestibles.

Para los panes especiales se indican: coadyuvantes de la panificación: huevos frescos, leche, gluten de trigo y aditivos: reguladores de pH, estabilizantes, emulgentes, espesantes, gelificantes, antiapelmazantes, conservadores, gasificantes, colorantes, humectantes, grasas y coadyuvantes de la fermentación (amilasas, proteasas, glucosidasas, pentosanasas, etc.). En cada caso, se especifica la dosificación y los límites pertinentes. No es frecuente que el panadero utilice los aditivos por separado, sino que en general se utilizan formulados comerciales, que normalmente contienen una mezcla de varios de ellos.

También se pueden utilizar las bacterias ácido-lácticas: *Lactobacillus brevis* y *Lactobacillus plantarum* (subespecies: *L. plantarum* y *L. arabinosus*), que contribuyen favorablemente al aroma y al sabor del pan.

Masa madre

Para la fabricación de la masa panaria es frecuente utilizar una masa madre como un ingrediente más en la formulación de la masa panaria. La masa madre natural es la que se obtiene de la fermentación espontánea de la harina (de trigo o centeno) en presencia de agua, ocasionada por los microorganismos propios de la harina y por los presentes en el ambiente. Las masas madre contienen una gran variedad de ácidos orgánicos y azúcares, producto de las fermentaciones (alcohólica, láctica, acética y otras) producidas por las levaduras (*Saccharomyces cerevisiae*), y bacterias ácido-lácticas: *Lactobacillus brevis* y *Lactobacillus plantarum* (subespecies: *L. plantarum* y *L. arabinosus*), las cuales contribuyen favorablemente al aroma y al sabor del pan. Los beneficios y principales características que conlleva la utilización de masa madre son los siguientes: a) reduce el tiempo de desarrollo de la masa, b) acorta el periodo de fermentación en tablas, c) favorece el desarrollo de volumen en el horno, d) mejora el volumen, textura, aroma y sabor del pan, y por último, e) prolongación la vida media de conservación del pan, debido al efecto antimicrobiano de

los ácidos orgánicos. La proporción de masa madre puede oscilar entre un 5-15% sobre base harina, o incluso en algunos casos superior.

Las **masas madre comerciales** están sustituyendo a las masas madre naturales, ya que aportan ventajas como la uniformidad del producto, ahorro de tiempo o menor mano de obra y en general, las modificaciones que provocan son similares a las observadas al adicionar masa madre natural. Estos sustitutos de la masa madre son realmente mejorantes panarios sobre una base de harina y se clasifican en cuatro grandes grupos: *starters* (iniciadores), masas madre, masas madre deshidratadas o liofilizadas y sustitutos de masa madre.

PROCESO DE ELABORACIÓN

Con las particularidades propias de cada sistema de elaboración y de cada tipo de pan, el proceso de elaboración general consta de: amasado, fermentación, división, heñido o boleado de la masa, reposo, formado, fermentación en tablas y cocción.

Amasado

En general, durante el amasado se mezclan los ingredientes en las proporciones adecuadas para que las partículas de harina se hidraten lentamente. Otro aspecto importante, es la adición de sal 2% (respecto de la harina), que permanece en solución y mejora la resistencia de la masa, su capacidad de retención del gas y, en definitiva, el volumen del pan. Durante este proceso, las partículas de gluten interaccionan entre sí y dan lugar a la formación de una red tridimensional, que se traduce en una masa cohesiva, extensible, y capaz de retener los gases que se producirán durante la fermentación. El almidón hidratado se integra también en la red de gluten, al igual que el resto de componentes de la harina y los lípidos polares forman complejos con las proteínas, influyendo en la capacidad de retención del gas; por este motivo, la adición de mono y diglicéridos mejoran las características de las masas. Una vez alcanzada esta situación, se debe parar el amasado. A medida que se desarrolla la red de gluten, la masa va incorporando aire en forma de pequeñas burbujas, las cuales serán las responsables del alveolado final del pan. Si las burbujas son muy pequeñas y se distribuyen uniformemente, el pan resultante tendrá un alveolado fino y regular. Si por el contrario, el aire se incorpora en forma de pocas burbujas de mayor tamaño, el alveolado será irregular y grueso. La aireación de la masa dependerá de la velocidad y calidad de la

harina utilizada.

Durante el amasado, las amilasas comienzan a actuar sobre el almidón generando azúcares fermentables (mono y disacáridos) que, juntos a los azúcares presentes en la masa, constituyen el sustrato para la posterior fermentación llevada a cabo por las levaduras. Durante este proceso, también se incorporan el resto de aditivos o complementos necesarios para preparar la masa (Gil y Serra, 2010).

Fermentación

Durante la fermentación de la masa panaria, los protagonistas son los microorganismos (levaduras y lactobacilos principalmente), enzimas (amilasas, proteasas, y oxidorreductasas) y los sustratos (azúcares). Las dos funciones principales desarrolladas al incorporar la levadura son la producción de gas en el interior de la masa para airearla y favorecer la maduración de la masa produciendo diversas actividades fermentativas.

Tan pronto como se mezclan los ingredientes comienza la fermentación donde se transforman los azúcares en alcohol, CO₂ y otros compuestos menores que influirán en el aroma final del pan. En una primera fase el CO₂ formado permanece en solución acuosa, hasta que ésta se satura y entonces el CO₂ pasa a las burbujas de aire formado durante el amasado. La masa se expande como resultado de este proceso, cambiando sus propiedades físicas, facilitando así el laminado y formado de las piezas. Se producen procesos químicos imprescindibles para producir el aumento de volumen de la pieza, una textura fina y ligera, y aromas (Gil y Serra, 2010).

La fermentación se lleva a cabo en varias etapas, durante el amasado y reposo de la masa, en cámaras de fermentación una vez que las piezas están formadas y posteriormente durante la cocción. Se recomienda un periodo corto de fermentación de la masa en reposo, y posteriormente, la fermentación termina en el horno donde se produce paralelamente la muerte de las células de levadura al alcanzar los 60°C, y estructuración del pan tras la gelatinización y posterior cristalización del almidón, caramelización de azúcares restantes y desnaturalización de las proteínas. Para ello es necesario un equilibrio en la duración de la gasificación, sin que el pan se debilite a la entrada del horno, y una correcta fijación de la estructura del pan.

Las levaduras pueden asimilar algunos nutrientes como azúcares simples, como es el caso de la glucosa, que es asimilada directamente. En el caso del almidón o dextrinas necesitan de un

desglose previo realizado por las amilasas. Posteriormente, son fermentados por la enzima zimasa, que transforma la glucosa en etanol y CO₂, lo cual es importante en el desarrollo panario y responsable de la mayor parte de aromas del pan. Aproximadamente el 90% de los azúcares siguen este proceso fermentativo y el 10% restante sufren fermentaciones diferentes originando diversos ácidos y otros compuestos en mayor o menor proporción la presencia de dichos microorganismos en la harina, la masa madre y levadura.

La manipulación de la masa en temperatura, pH y humedad, también es un factor importante para que se desarrollen otras vías fermentativas: fermentación láctica, fermentación butírica, fermentación acética y fermentaciones paralelas (Calaveras, 2004). El tiempo requerido dependerá de la dosis de levadura y de la temperatura de fermentación, lo que va a influir en la generación de compuestos responsables del sabor y aroma final del pan. Además, durante la fermentación, es importante mantener una humedad relativa del 80%, para evitar que se reseque la parte exterior de la masa y que desarrolle bien la pieza.

La fermentación se lleva a cabo en varias etapas, durante el amasado y reposo de la masa, en cámaras de fermentación una vez que las piezas están formadas y posteriormente durante la cocción, hasta que se inactivan las enzimas de la harina y las levaduras mueren al alcanzar 60°C.

División, heñido o boleado, reposo y formado

Tras la primera fermentación de la bola de masa, ésta se trocea y se bolea, ya sea a mano o con una máquina divisora, en porciones de tamaño adecuado al peso de la pieza de pan que se quiera obtener. Las bolas pasan a una cámara de reposo provista de cestillos de tela, donde se dejan reposar durante unos 10-20 min antes de darles la forma definitiva e introducirlas en la cámara de fermentación, que debe estar a una temperatura y humedad adecuadas.

Cocción

Una vez transcurrido el periodo de fermentación, las piezas se introducen en el horno para su cocción, durante un periodo o tiempo que dependerá de su tamaño y de las características del horno empleado. El horno provoca el impulso final de la masa que aumenta el volumen gracias a la formación de CO₂ por parte de las amilasas al actuar sobre el almidón gelatinizado. La gelatinización empieza cuando se alcanzan los 54-56°C en el interior de la masa panaria, cuando la pieza lleva varios min en el horno. Las levaduras siguen activas hasta que la masa alcanza los 60°C en su

interior, temperatura a la que empieza a inactivarse.

La evaporación del agua del interior de la pieza hace que la temperatura de la masa no suba más de 100°C. Cuando no llega la suficiente humedad a la superficie de la pieza, ésta se seca y empieza a formarse una corteza impermeable. Al aumentar la temperatura en la superficie de la pieza, se favorecen las reacciones de Maillard entre los azúcares y los aminoácidos y el consiguiente aumento de color de la corteza, proceso al que también contribuyen las reacciones de caramelización de los azúcares. Las condiciones de horneado dependerán de la formulación, del tamaño de las piezas, de la consistencia de la masa y del tipo de producto. Habitualmente se hornea entre 180°C y 230°C. El tiempo de cocción también varía mucho, desde 15 a 45 min, y aún más en algunas ocasiones.

Una vez finalizada la cocción, es importante dejar enfriar las piezas al aire, de forma que se eviten las condensaciones de agua sobre la corteza, que pueden ablandarla, además de favorecer la aparición de microorganismos.

Aplicación del frío en panadería

La fabricación de pan y bollería ha incorporado cambios tecnológicos de gran magnitud que han alterado profundamente las estrategias productivas. El cambio más importante responde a la utilización del frío, que ha permitido la comercialización de productos intermedios. Entre las nuevas tecnologías destacan: a) masas crudas refrigeradas (fermentación retardada), b) masas crudas congeladas (no formadas, preformada o prefermentadas) c) productos precocidos (congelados, refrigerados, o a temperatura ambiente) y d) productos terminados de larga duración. Los aditivos utilizados en masas congeladas son similares a los empleados normalmente en panadería y siempre dentro de los autorizados por la RTS, y puesto que estos productos se elaboran en líneas de producción automáticas, es recomendable el empleo de harinas de mejor calidad.

CRITERIOS DE CALIDAD DEL PAN

La calidad del pan es una cuestión de mucha importancia que, sin lugar a duda, condiciona su consumo. Las características sensoriales que se tienen en cuenta a la hora de seleccionar el pan para su consumo son muy importantes. Por un lado está: la valoración de su aspecto externo en cuanto a la forma y al volumen, y por otro, la valoración de las características gastronómicas, como son el aroma y sabor típicos, la distribución y tamaño de los alveolos adecuados, la textura de la miga y de la corteza, y la comestibilidad.

En la actualidad, el pan se sigue elaborando con los mismos ingredientes básicos, pero en mucho menos tiempo, debido al uso de levadura prensada, de aditivos y coadyuvantes, y a las condiciones y mecanización de los procesos. Hace algunos años existía la costumbre de adquirir el pan en el horno cada día a primera hora. Hoy en día se ha generalizado la compra de pan en supermercados e incluso en ocasiones en establecimientos de paso, como gasolineras o tiendas de conveniencia. A ello ha contribuido sin duda la aplicación del frío en la industrial panadera.

Por estos motivos, el mercado de los productos de panificación está mostrando cambios profundos debido a la demanda creciente de nuevos productos adaptado a los nuevos patrones de alimentación, lo que ha conducido al desarrollo de productos más convenientes y disponibles a cualquier hora del día en el mercado.

COMPOSICIÓN Y VALOR NUTRICIONAL DEL PAN

El pan es un alimento que proporciona una cantidad moderada de energía. Destaca como fuente de hidratos de carbono, proteínas, fibra, hierro, zinc y vitamina B₁, y otros micronutrientes como magnesio, potasio, niacina, vitamina B₂, ácido fólico, y vitamina B₆, sobre todo en panes integrales (**Tabla 2**) (Gil y Serra, 2010). Es interesante conocer su aporte de nutrientes por ración consumida, así podemos conocer lo que aporta el pan a la dieta de un individuo/colectivo y cómo puede contribuir a cumplir los objetivos nutricionales vigentes. En general, el trigo contiene entre 62-70% de almidón, de 8,5 a 13,5% de proteínas, y alrededor del 1,8-2,5% de lípidos. Por su parte, el pan blanco aporta entre 258-272 kcal/100 g, alrededor de 45 g/100 g de almidón, de 6,8 a 9,7 g/100 g de proteínas y entre 1,1-4,8 g/100 g de lípidos (**Tabla 2**). Por su parte, el pan integral tiene un alto contenido en fibra (7,5%) y menor de almidón, mayor representación de minerales (alrededor de un 50% más) y vitaminas (alrededor de un 50% más) (**Tabla 2**). Actualmente, se recomienda el consumo de cuatro a seis raciones de cereales o derivados como fuentes de hidratos de carbono, y para conseguir satisfacer también las necesidades de fibra dietética necesitamos que la mitad sean a partir de productos integrales (Gil *et al.*, 2014).

Energía

La base de la dieta en la mayoría de la población mundial es proporcionada por alimentos derivados de cereales, que constituyen la principal fuente de energía y nutrientes, ya que aportan entre el 60-80% de la energía requerida en la dieta de los países menos industrializados, y al menos el 25% en los más industrializados (Gil y Serra, 2010). Los panes de miga dura contienen más energía que los de miga blanda, debido a su diferente contenido de agua. El pan integral se considera un alimento valioso porque además de aportar energía de forma moderada, aporta de micronutrientes y además se le atribuye un considerable poder saciante.

Desde el punto de vista nutricional, es importante no sólo la cantidad de hidratos de carbono, sino también lo rápido que se digieran y se absorban. En esto influyen una serie de factores como el tipo de hidrato de carbono (glucosa, fructosa, sacarosa, lactosa), la naturaleza del almidón (amilosa, amilopectina, almidón resistente), el estilo de preparación (método de cocción y tiempo, cantidad de calor utilizado), el grado de procesamiento de los alimentos (grado de gelatinización del almidón, tamaño de las partículas), la forma del alimento, así como otros componentes alimenticios presentes (sustancias naturales que enlentecen la digestión, como

pectinas, fitatos, taninos) (Aston, 2006; Franz *et al.*, 2004). Estos factores pueden modificar la energía absorbida de los alimentos y específicamente la del pan.

Tabla 2. Energía y macronutrientes de diferentes panes (por 100 g de pan).

	Blanco	Blanco tipo baguette	Blanco tostado	Integral	Molde
Energía (kcal)	261	258	262	221	272
Proteínas (g)	8,5	9,7	6,8	7	7,8
HC (g)	51,5	50,6	46	38	49,9
Almidón (g)	41,8	48,7	42,8	36,2	47,9
Azúcares (g)	1,9	1,9	3,2	1,8	2
Fibra (g)	3,5	3,5	5,3	7,5	3,6
Lípidos (g)	1,6	1,1	4,4	2,9	3,8
AGS (g)	0,39	0,2	0,97	0,54	0,74
AGM (g)	0,28	0,1	1,9	0,41	1,9
AGP (g)	0,34	0,4	0,98	1,2	1,2
Colesterol (mg)	0	0	0	0	0
Vitamina B ₁ (mg)	0,09	0,09	0,36	0,34	0,2
Vitamina B ₂ (mg)	0,06	0,05	0,27	0,09	0,05
Eq. niacina (mg)	3	3,3	6,2	5,5	3,1
Vitamina B ₆ (mg)	0,06	0,05	0,27	0,09	0,05
Eq. folato (µg)	23	24	21	39	38,3
Calcio (mg)	56	23	85	54	91
Fósforo (mg)	91	110	92	200	79
Hierro (mg)	1,6	1,5	1	2,7	2,3
Cinc (mg)	0,61	0,7	0,78	1,8	0,5
Magnesio (mg)	25,1	28	25	76	21,9
Sodio (mg)	540	570	551	550	530
Potasio (mg)	110	130	160	230	129
Selenio (µg)	28	28	33,6	35	28

Adaptada de: Gil y Serra, 2010. HC: hidratos de carbono; AGM: ácidos grasos monoinsaturados; AGP: ácidos grasos poliinsaturados; AGS: ácidos grasos saturados; Eq: equivalentes.

Hidratos de carbono

El componente mayoritario del pan es el almidón, que en su mayor parte es rápidamente hidrolizado en el intestino y utilizado como fuente energética. Sin embargo, según las variedades, el pan tiene una proporción variable de almidón lentamente digerible y de almidón resistente (tipo IV) (Englyst *et al.*, 2007). El pan también contiene varios polisacáridos no amiláceos, entre los que se encuentran celulosa, pentosanas y β -glucanos. Estos compuestos no son hidrolizados por las enzimas digestivas endógenas y son constituyentes de las paredes celulares por lo que abundan en

las porciones externas del grano. Por tanto su contenido es mayor en los panes hechos con harinas integrales o de menor grado de extracción (Gil y Serra, 2010). Por otro lado, el contenido de azúcares sencillos es bastante bajo (1,8-3,2 g/100g) (**Tabla 2**).

Un aumento en el consumo de pan supondría un aumento en la ingesta de hidratos de carbono, que son los macronutrientes que deben consumirse en mayor proporción en la dieta, puesto que su contribución en el perfil calórico deber ser un 55-60%. Actualmente, la dieta española no alcanza apenas el 50% y a veces es inferior al 45%, lo que denota un desequilibrio del perfil calórico, con riesgos negativos para la salud y control de peso. El valor nutricional del pan viene determinado por el grado de molienda de la harina, y, en menor medida, por el tipo de cereal, los ingredientes y la forma de horneado (Gil y Serra, 2010).

Fibra

Parte de los hidratos de carbono presentes en el pan tienen la consideración de fibra dietética, ya que no son digeribles (fibra insoluble) o son hidrolizados parcialmente por la microbiota intestinal (fibra soluble), convirtiéndolos en sustancias aprovechables por el organismo y produciendo un aumento de la masa bacteriana colónica y de la síntesis de ácidos grasos de cadena corta (AGCC) como acético, propiónico o butírico, y otros gases como nitrógeno y metano (Gil y Serra, 2010). Estos AGCC pueden ser utilizados por el colonocito como fuente energética. Su ingesta en cantidad adecuada se asocia a un descenso en los niveles de colesterol y triacilglicéridos plasmáticos, así como a la reducción del pico postprandial de glucosa e insulina (Kaur y Gupta, 2002; Jenkins y Kendall, 2000) y un mayor poder saciante (Chambers *et al.*, 2014). El contenido de fibra del pan depende del grado de extracción de la harina utilizada para su preparación. Dentro de los distintos tipos de panes, el pan integral contiene más cantidad de fibra dietética, aproximadamente 7,5%, y el pan blanco suele contener aproximadamente un 3,5% (**Tabla 2**).

Proteínas

El contenido de proteínas se sitúa entre el 7% y el 10% (**Tabla 2**). El mayor o menor contenido dependerá del tipo de harina utilizada y de los procesos utilizados. Los panes elaborados a partir de masas congeladas y panes precocidos, son elaborados con harinas de mayor fuerza para que aguanten mejor el proceso de refrigeración y congelación, así como los panes grandes (hogazas). Por su parte, los panes elaborados en procesos automáticos (barras) tienen un contenido proteico menor. La calidad de la proteína se considera de bajo valor biológico, puesto que el

contenido en lisina es limitante. Sin embargo, normalmente el pan no se consume de forma aislada, sino junto con otros alimentos de origen vegetal, como las legumbres, o con alimentos de origen animal, que dan como resultado una mezcla proteica de mayor calidad.

Grasa

La grasa en el pan está presente en pequeñas cantidades (1,1-3,8 g/100 g) (**Tabla 2**), siendo algo superior en el pan integral debido a la presencia de restos del germen de las semillas en la harina y en el pan de molde al que se le añade como complemento. El bajo contenido en grasa del pan junto con el tipo de grasa que contiene, de tipo insaturado en su mayoría, supone ventajas asociadas al consumo de este alimento. Además, al no incluir ningún componente de origen animal, no contiene colesterol.

Vitaminas

Entre las vitaminas que contiene el pan, destacan las del grupo B, especialmente B₁, B₆ y niacina, así como folatos. El consumo de 100 g de pan blanco supone cubrir más del 5% de las ingestas diarias recomendadas de B₁, niacina, folatos, pantoténico, mientras que el pan integral cubre además las ingestas de B₂ y B₆. Hay que tener en cuenta que la riqueza vitamínica, mineral y de fibra dependerá del grado de extracción de la harina, que consigue la mayor o menor eliminación de componentes del grano de cereal.

Minerales

El pan es fuente de ciertos minerales, destacando un contenido elevado de selenio, que podría contribuir a la protección antioxidante del organismo, además de otros minerales como calcio, fosforo, hierro, magnesio, selenio y zinc. Es importante señalar que la molienda de la harina reducirá en mayor o menor medida el contenido de minerales del pan, por lo que de forma general, el pan integral contiene más micronutrientes que el pan blanco. También hay que destacar que la presencia de cereales integrales compromete la biodisponibilidad de otros nutrientes. El 70% del fosfato de la harina integral está en forma de ácido fítico (inositol-hexafosfato), lo que disminuye la biodisponibilidad del hierro, zinc y calcio, al formar quelatos solubles. En el proceso de elaboración del pan, las enzimas denominadas fitasas hidrolizan este compuesto, de manera que los compuestos formados tienen menor capacidad de formar complejos, y por tanto permitirán una mayor absorción de los minerales.

CONCEPTOS DE ÍNDICE GLUCÉMICO, CARGA GLUCÉMICA E ÍNDICE INSULINÉMICO

Definición y significado del índice glucémico

El término "índice glucémico" (IG) apareció en la bibliografía por primera vez en 1981 y fue descrito por Jenkins *et al.* (1981). El IG se define como el aumento del área bajo la curva (*area under the curve*, área bajo la curva, AUC) de la respuesta de la glucosa en sangre obtenida con una ración de 50 g de hidratos de carbono disponibles en un alimento, expresada como porcentaje de la respuesta, en el mismo sujeto, tras la ingesta de 50 g de glucosa (Wolever, 2008). El IG es una propiedad de los hidratos de carbono individuales de los alimentos evaluados tal cual, sin añadirles nada y se utiliza frecuentemente de forma incorrecta para indicar "respuesta glucémica" en diversas situaciones, que incluyen: mezclas de comidas, alimentos que contienen hidratos de carbono no disponibles y diferencias entre sujetos. Se sabe que la grasa y la proteína afectan a las respuestas glucémicas, pero estos efectos no tienen nada que ver con la respuesta glucémica de los hidratos de carbono. Además, los efectos de la grasa y de las proteínas añadidas sobre las respuestas glucémicas difieren en los sujetos normales y en los sujetos con DM2. Por tanto, los términos IG y "respuesta glucémica" no se deberían confundir porque son conceptos que tienen propiedades matemáticas y estadísticas diferentes (Wolever, 1992).

El IG de los hidratos de carbono se calcula como la razón entre el AUC de la respuesta de glucosa sanguínea después de consumir 50 g del pan de referencia y el AUC del alimento estándar (50 g de glucosa) de un mismo sujeto, multiplicado por 100 en un periodo de 120 min (**Figura 2**) (Monro y Shaw, 2008).

$$\text{IG} = \frac{\text{AUC 50 g de pan de referencia}}{\text{AUC 50 g de glucosa}} \times 100$$

Figura 2. Ecuación para calcular el índice glucémico. IG, índice glucémico; AUC, *area under the curve*.

Definición y significado de la carga glucémica

El concepto de “carga glucémica” (CG) surgió en 1997 en los artículos de la Universidad de Harvard, que mostraron que una CG elevada se asociaba a un mayor riesgo de diabetes (Salmeron *et al.*, 1997). Se definió como la suma, de todos los hidratos de carbono contenidos por ración de cada alimento ingeridos al día multiplicado por su IG (Salmeron *et al.*, 1997). Cuando se aplica a alimentos de forma individual, la carga glucémica se define como el IG por los gramos de hidratos de carbono divididos por 100 (Foster-Powell *et al.*, 2002). La CG de los hidratos de carbono se calcula como: [GI del producto/100 x g de hidrato de carbono disponibles en una ración del producto (120 min)] (**Figura 3**) (Monro y Shaw, 2008).

$$CG = \frac{\text{GI del producto}}{\text{g hidratos de carbono disponibles}} \times 100$$

Figura 3. Ecuación para calcular la carga glucémica. CG, carga glucémica; IG, índice glucémico.

La validez del concepto de CG es controvertida. Brand-Miller *et al.*, (2003) concluyeron que la CG de la dieta era válida como medida de la respuesta glucémica global de una alimento o una dieta y de la demanda de insulina, mientras que Wolever (2008) propuso una relación no lineal entre respuesta glucémica y CG.

Utilidad clínica del índice glucémico versus carga glucémica

El IG es una medida cualitativa del potencial aumento de la glucosa en la sangre ocasionada por la ingesta de hidratos de carbono disponibles en los alimentos, que es independiente de la cantidad de hidratos de carbono consumidos. Se ha sugerido que el IG es difícil de comprender, especialmente por parte de los consumidores, ya que no es una medida de la respuesta glucémica de un alimento (Monro, 2003). Por otro lado, la CG se propuso como una medida cualitativa del impacto glucémico de una determinada cantidad de alimento. Este principio se basa en que la reducción del impacto glucémico de los alimentos es beneficiosa, pero la CG no es bastante específica, ya que se calcula como el producto del IG por los gramos de hidratos de carbono

contenidos una ración de alimento, y éste puede estar alterado por cambios en el IG, por cambio en la cantidad de hidratos de carbono consumidos, o por ambos. Por tanto, los efectos sobre el metabolismo y la salud, procedentes de una menor ingesta de hidratos de carbono, depende de lo que se consume en su lugar. Todos los estudios epidemiológicos y los ensayos a corto y largo plazo muestran que los efectos conseguidos tras la modificación del IG de la dieta no son iguales a los efectos conseguidos tras modificar la cantidad de hidratos de carbono. Por tanto, se necesitan más investigaciones para determinar si la CG predice respuestas glucémicas agudas y si son beneficiosos los métodos específicos de reducir la CG de la dieta, además de reducir el IG (Wolever, 2008).

Definición y significado del índice insulinémico

Poco después de surgir el IG, se sugirió también la necesidad de una medida de la secreción de insulina provocada tras la ingesta de los alimentos (Coulston *et al.*, 1984), para ayudar a comprender el mecanismo por el cual se alteran las respuestas de glucosa, así como para aportar información que sea clínicamente útil para el diseño de dietas. Holt *et al.* (1997), estudiaron la respuesta insulinémica tras la ingesta de alimentos con diferentes características, y basándose en la ecuación desarrollada por Wolever y Jenkins (1986) para el cálculo del IG, propusieron la siguiente ecuación para el cálculo del índice insulinémico (IIn) = (AUC de la respuesta de 1000 kJ de alimento/AUC de la respuesta de insulina de pan blanco)/100. Estos autores concluyeron que la respuesta insulinémica no es necesariamente proporcional a la respuesta de glucosa y que otros nutrientes diferentes a los hidratos de carbono también influyen de forma global en la respuesta de insulina postprandial.

Posteriormente, el IIn se definió como = [AUC de la insulina sanguínea después de consumir 50 g del pan de referencia/AUC de la insulina sanguínea en un periodo de 120 min después de la administración de 50 g de glucosa] x 100 (**Figura 4**) (Monro y Shaw, 2008).

$$\text{IIn} = \frac{\text{AUC insulina 50 g pan referencia}}{\text{AUC insulina 50 g glucosa}} \times 100$$

Figura 4. Ecuación para calcular el índice insulinémico.
IIn, índice insulinémico; AUC, *area under the curve*.

Existen numerosos factores insulinoatrópicos que son conocidos como potenciadores del efecto de estimulación de la glucosa y que actúan mediando la secreción postprandial de insulina.

Estos factores incluyen aminoácidos específicos, ácidos grasos y hormonas gastrointestinales como el péptido gastrointestinal insulínico (GIP), el péptido 1 análogo del glucagón (GLP-1), el propio glucagón y la colecistoquinina (CCK) (Collier *et al.*, 1988). La adición de grasas a comidas ricas en hidratos de carbono reducen la glucemia pero no modifica la respuesta insulínica (Gannon *et al.*, 1993; Collier *et al.*, 1988).

Se ha sugerido que el IG por sí mismo es insuficiente, por lo que resulta necesaria también la determinación del IIn. Sin embargo, los valores de IG de los alimentos son iguales independientemente del estatus de tolerancia a la glucosa en el sujeto de estudio, pero esto no ocurre con el IIn, lo que hace que sea menos válido de manera universal que el IG (Wolever, 2008) aunque si complementario.

El problema es que en comparación con la medida de glucosa en sangre, la medida de insulina en plasma es más difícil, más cara y menos fiable debido a la mayor variación intra-sujeto. Por tanto, y a efectos prácticos, la medida de la insulina en plasma es importante con fines de investigación, sin embargo, para la evaluación rutinaria de los hidratos de carbono, la medida de la insulina puede no ser necesaria (Wolever, 2008).

Aspectos metodológicos sobre el índice glucémico: recomendaciones

- La metodología del IG está desarrollada en el apartado de material y métodos. A continuación se resumirán los aspectos más relevantes a tener en cuenta para llevar a cabo el procedimiento, según lo descrito en bibliografía por Brouns *et al.* (2005). Se han llevado a cabo diferentes formas de medir el IG, sin embargo, para que sea útil en la práctica, debe ser medido de manera que los resultados sean reproducibles, por lo que se precisa de una metodología estandarizada.
- El número de sujetos mínimo recomendado es 10, ya que proporciona un grado razonable de precisión y fuerza para la medida del IG, aunque puede aumentarse si el objetivo del estudio es detectar diferencias entre el IG o cuando se requiere mayor precisión. Se recomienda que sean voluntarios humanos sanos. Las características de los sujetos no suponen una variación muy grande en el cálculo de la media del IG, pero si puede haber variación entre grupos, obteniéndose mayor variabilidad de resultados en sujetos con DM2.
- Como alimento de referencia, se recomienda que el IG se exprese en relación a la glucosa,

ya que su IG es de 100. Antiguamente, a efectos prácticos, se utilizaban otros alimentos como control, como el pan blanco. Sin embargo, ya se ha demostrado que el IG del pan no es constante, y varía mucho dependiendo del tipo de pan, lo que ocasiona un problema a la hora de realizar los cálculos y por este motivo cada vez se utiliza menos esta referencia.

- En cuanto al volumen de las comidas, composición y duración de la ingesta, se recomienda utilizar 50 g de hidratos de carbono biodisponibles tanto del alimento a evaluar como del de referencia, proporcionándolos con una cantidad estándar de 250 ml de agua; si se utilizara glucosa como referencia, se recomienda dar los 50 g de glucosa disueltos en 250 ml de agua.
- Los alimentos sólidos y semisólidos se deberían ingerir entre 10 y 20 min, dependiendo del tipo y textura del alimento. La primera muestra de sangre debe extraerse exactamente 15 min después de haber empezado a comer.
- Las recomendaciones en cuanto a los tipos de hidratos de carbono y dosis en la determinación del IG, se basan en una comparación equivalente de hidratos de carbono biodisponibles, de manera que se recomienda que el término IG debería acuñarse solo a los alimentos determinados basándose en sus hidratos de carbono biodisponibles, y en cambio, la CG se use para clasificar el respuesta glucémica de los alimentos basándose en los hidratos de carbono totales o en el tamaño de ración.
- Se recomienda al menos realizar una determinación de la media de dos ensayos con el alimento de referencia, para tener en cuenta la variabilidad intra-individual.
- La intervención se recomienda que tenga lugar por la mañana, preferiblemente antes de las 10:00 a.m., y después de un periodo de 10-14 h de ayuno. Se desaconseja una actividad física vigorosa e intensa antes de la intervención así como, fumar el día antes de la intervención. Por otro lado, los sujetos deben tener una dieta normal los días previos al estudio y se recomienda que elijan una comida estándar que se repita siempre la noche anterior a cada intervención. Es importante destacar que estos puntos son los más relevantes a la hora de determinar respuestas glucémicas.
- Los alimentos a evaluar deberían estar aleatorizados en bloques como máximo de seis.
- La duración total del estudio no debería excederse de cuatro meses.
- En el caso del estudio de varios alimentos, se recomienda realizar un control al principio y otro a las seis u ocho semanas.
- Medir solo glucosa es apropiado, aunque es interesante determinar insulina a la vez, sobre

todo cuando se quieren estudiar más efectos metabólicos.

APETITO, SACIEDAD Y PLENITUD

El **apetito** puede describirse como la motivación interna que conduce a una persona a la búsqueda del alimento, seleccionarlo y comérselo (De Graaf *et al.*, 2004). Además, se refiere específicamente a los aspectos cualitativos del hecho de comer, los aspectos sensoriales y la respuesta al estímulo ambiental que puede ser contrastado desde el punto de vista homeostático, basándose en comer en base a la respuesta psicológica, déficit de energía, etc. (Blundell *et al.*, 2010). En otras palabras, es la expresión del apetito humano que proviene de la interacción entre la regulación biológica (que incluye factores fisiológicos y psicológicos) y la adaptación al ambiente. Por tanto, el apetito queda definido con estas ideas clave:

- Motivación para comer o sensaciones subjetivas (en concreto la sensación de hambre).
- La ingesta de energía (IE) y nutrientes provenientes de la ingesta de alimentos, que están influidas por las preferencias alimentarias del individuo.
- El tiempo y el tamaño de las comidas.

El **hambre** se ha definido como la sensación subjetiva que se experimenta en el estómago, cuando un individuo siente que necesita o desea comer. El hambre denominada “fisiológica” incluye el estado fisiológico y metabólico relacionado con la falta de energía. Se define como la "sensación que desencadena un comportamiento mediado por el control de mecanismos neuro-hormonales" (Blundell *et al.*, 2010). En su forma más extrema puede llevar a mareos, debilitamiento y sensación de vacío en el estómago.

El concepto de hambre “emocional” se ha introducido recientemente y da nombre a la tendencia de ingerir de forma excesiva y/o compulsiva de alimentos como respuesta a estados emocionales internos como estrés, ansiedad (Hays y Roberts, 2008) o depresión (Konttinen *et al.*, 2010), y que conlleva un consumo de productos poco saludables, ricos en energía, grasas y azúcares (Konttinen *et al.*, 2010).

La ingesta dietética diaria de un individuo es el resultado de los diferentes episodios de comidas que tienen lugar a lo largo del día, caracterizados por factores como la frecuencia, tamaño,

el contenido de nutrientes, y el tiempo en el que son consumidos. La regulación interna de este proceso de ingesta se basa en dos mecanismos:

1. **Plenitud.** Este proceso tiene lugar durante la comida y conduce a la finalización del proceso de ingesta, de forma que controla el tamaño de la comida. También es conocido como intra-saciedad. Se caracteriza por la sensación de estómago lleno resultado del consumo de comida y una reducción en la sensación de hambre.
2. **Saciedad.** Este proceso controla el intervalo entre dos ingestas sucesivas de comida, y conduce a disminuir la sensación de hambre después de consumir alimentos, alarga la sensación de plenitud y/o sensación de bienestar cuando se ha terminado una comida y por tanto, impide que vuelva a comenzar a comer. También se conoce como saciedad post-ingesta o saciedad inter-comida.

En este sentido, la plenitud y la saciedad controlan los fenómenos fisiológicos que tienen lugar entre dos episodios de comida. Actúan para determinar los comportamientos frente a la comida y el perfil de motivación. Estos mecanismos pretenden mantener el balance energético (el equilibrio entre la ingesta y el gasto de energía que hace posible mantener un peso estable) sin que la persona ignore las señales fisiológicas.

La comida seleccionada para ingerir en cada momento puede manifestar un control sutil en el patrón de la comida y ejercer un control significativo en el total de la energía consumida. En esta situación, uno de los beneficios de alimentos específicos como los “alimentos funcionales” puede ser ayudar a la población a limitar el consumo de snacks y gestionar mejor la sensación de hambre entre comidas. De forma estratégica, la selección de alimentos apropiados, puede animar a la población a protegerse del sobreconsumo mientras se mantiene el hecho de comer como un acto placentero.

La cascada de la saciedad se ha propuesto para explicar cómo los alimentos tienen un efecto saciante como resultado de una serie de procesos anticipados como mecanismos sensoriales, cognitivos, preabsortivos y post-absortivos. Los *mecanismos sensoriales* son principalmente estimulados por la vista y el olfato, que pueden inducir señales fisiológicas incluso antes de que la comida haya sido ingerida. Estas características sensoriales determinan la palatabilidad, que juega un papel importante en determinar qué cantidad de comida se va a ingerir. Los *mecanismos de orden cognitivo*, involucran a parámetros como las creencias o expectativas individuales que

atienden a las propiedades de los alimentos consumidos y al control voluntario de la comida consumida. Los *mecanismos pre-absortivos* comienzan en el tracto digestivo antes de que los nutrientes sean absorbidos en el intestino, y muchos de ellos están relacionados con numerosos fenómenos diferentes. Los más conocidos son: el grado de plenitud gástrico y la distensión como resultado de la llegada de comida al estómago, lo que conduce a una iniciación temprana de la saciedad a través de la estimulación de los mecanorreceptores vagales localizados en las paredes del estómago (Delzenne *et al.*, 2010). Como consecuencia, una vez que la comida ha llegado al intestino, se estimula la secreción de varias hormonas o péptidos, a través de células gástricas o intestinales. Finalmente, los *mecanismos post-absortivos* proceden principalmente del metabolismo de los macronutrientes mientras que se mantienen todavía los mecanismos que regulan la fase pre-absortiva.

Entre los muchos factores implicados en el control del apetito y la saciedad tras la ingesta se incluyen señales nerviosas (por ejemplo, receptores en el estómago e intestino), señales directamente derivadas de los nutrientes contenidos en los alimentos (por ejemplo, niveles de glucosa en sangre, de aminoácidos y de ácidos grasos) y señales derivadas de las hormonas pancreáticas (insulina) y del tracto gastrointestinal (GLP-1) (Wolever, 2008).

Algunas de las moléculas secretadas por las células gastrointestinales inducen a una reducción de la ingesta de comida, por ejemplo, la CCK, enterostatina, GLP-1, GIP y el péptido YY (PYY), mientras que otras estimulan la ingesta de comida mediante la secreción de hormonas, por ejemplo, la ghrelina. Dentro de estos péptidos gastrointestinales, las incretinas son un grupo de hormonas, que se secretan y se liberan al torrente sanguíneo después de la ingesta de comida por las células enteroendocrinas del tracto intestinal, hasta llegar al páncreas donde se produce un efecto potencial de secreción de insulina. Las dos incretinas más relevantes son el GLP-1 y el GIP, que provienen de los precursores proglucagón y de proGIP, respectivamente (Delzenne *et al.*, 2010).

El efecto de la composición de nutrientes en la ingesta de comida está influido por la cantidad de proteínas, la fibra dietética, los tipos de hidratos de carbono contenidos en los alimentos y los lípidos, los cuales tienen un papel importante en la saciedad y la plenitud. Las sustancias obtenidas de la digestión de los alimentos (aminoácidos, ácidos grasos, glucosa, etc.) también contribuyen a regular el apetito, sobre todo a través de la estimulación de

quimiorreceptores vagales localizados en la pared intestinal (Delzenne *et al.*, 2010). Además de la composición, hay algunas características fisicoquímicas y factores individuales que también pueden modular potencialmente la saciedad y la plenitud, como son: la densidad de energía, el volumen, el peso, la viscosidad, la textura, la estructura física, la palatabilidad, y las variedades (Wolever, 2008). Por otro lado, la elevación de glucosa en el plasma, como resultado de la digestión de los hidratos de carbono, el metabolismo de los péptidos y aminoácidos producidos como resultado de la digestión de las proteínas y la asimilación de los ácidos grasos, ayudan a alcanzar la sensación de saciedad mediante efectos reguladores directos e indirectos (De Graaf *et al.*, 2004).

En conclusión, la cascada de la saciedad puede entenderse como una parte del complejo sistema de interacciones que intervienen en el tracto digestivo, el sistema nervioso central y también la secreción de numerosas hormonas y mediadores neuronales. Este sistema es responsable de regular la expresión del apetito y de adaptar la ingesta de comida del ambiente (Blundell *et al.*, 2010).

Medida del apetito, plenitud y saciedad

La regulación del apetito es un proceso extremadamente complejo, difícil de comprender, de predecir, y por tanto, de comparar. Por este motivo, se deben combinar varios métodos para estudiar la regulación a corto y largo plazo del apetito. La ingesta de comida y la motivación por comer (como el hambre o el deseo de alimento), junto con las preferencias alimentarias y la selección de macronutrientes, son las principales variables empleadas para evaluar el efecto que una comida tiene sobre el apetito a corto plazo (Green *et al.*, 1997). Existen dos categorías de marcadores que pueden utilizarse para medir plenitud, apetito y saciedad: marcadores de comportamiento y marcadores fisiológicos.

Marcadores de comportamiento de plenitud y saciedad

Los marcadores comportamentales de plenitud y saciedad pueden estimarse mediante tres categorías de parámetros de comportamiento: las sensaciones subjetivas y el consumo de comida, que pueden utilizarse combinadas para determinar plenitud o saciedad, mientras que el intervalo entre comidas (intervalo interprandial) es un marcador de saciedad que puede considerarse un parámetro independiente.

1. *Sensaciones subjetivas o motivación para comer*, que evalúan las sensaciones subjetivas y

hace posible medir el grado de motivación para comer durante la comida en cuestión (plenitud) y entre dos comidas (saciedad). El apetito es autoevaluable incluyendo un rango de medidas que pretenden capturar, en un periodo concreto, sensaciones somáticas específicas o una percepción general del estado de hambre/plenitud, motivación (deseo) de comer (general o de alimentos específicos) (Blundell *et al.*, 2010). Se han diseñado varias escalas básicas para reflejar mediante autoevaluación las sensaciones de apetito. El método más común y utilizado son escalas analógicas visuales (*visual analogue scales*, VAS), que consisten en escalas de 100 mm con líneas unipolares desestructuradas, cuyos extremos contienen los términos como 'Nada' o 'En absoluto' hasta 'Intenso' o 'Como nunca me había sentido' (ANEXO IV) (Blundell *et al.*, 2010).

Se pregunta a los sujetos para cuantificar la intensidad de cada sensación en diferentes tiempos. Las puntuaciones se determinan en tiempos específicos de manera que su perfil permite medir los cambios en las sensaciones a través del periodo de tiempo establecido. En esta escala se evalúa:

- Hambre: ¿Cómo de hambriento estás?
- Plenitud: ¿Cómo de lleno te sientes?
- Saciedad: ¿Cómo de saciado te encuentras?
- Deseo de comer: ¿Cómo de intenso es tu deseo de comer?
- Consumo prospectivo (cantidad): ¿Cuánto piensas que podrías (o te gustaría) comer ahora mismo?

Estos términos se refieren a aspectos complementarios de la motivación de comer y nos proporciona una evaluación global del apetito subjetivo. Cuando los VAS se utilizan en protocolos claramente definidos, estos son reproducibles, y dependen de los alimentos disponibles en condiciones específicas, y pueden relacionarse con la IE (Flint *et al.*, 2000). Se considera un 10% de error obtenido al utilizar VAS para diferenciar dos productos como una diferencia razonable y realista (Flint *et al.*, 2000).

Las características más importantes de estas escalas son:

- Fáciles de aplicar y de interpretar por los investigadores y los sujetos, más si se emplean mediante sistema electrónico.
- Datos fiables de reproducir.

- Validez convergente con otras escalas similares.
- Sensitividad conocida ante manipulaciones de los datos.
- Adecuado para manejo matemático y estadístico.

2. *La evaluación de la ingesta de comida consumida* en el laboratorio, implica protocolos controlados que deben considerarse un objetivo para medir el apetito (De Graaf *et al.*, 2004). La plenitud se mide a través del registro de consumo de comida del almuerzo estándar ofrecido (pesada en gramos y la energía en kcal o kJ), de forma que se presenta *ad libitum* a los sujetos y se les indica que coman hasta que se sientan satisfechos (sin sensación de pesadez). La *saciedad a corto plazo* (horas siguientes a la comida) puede medirse por un procedimiento similar: se instruye a los sujetos para que coman una misma cantidad de comida, que constituye una precarga. Esta precarga puede proporcionarse vía oral, intraduodenal o intravenosa. Después de pasar un intervalo de tiempo previamente fijado, que oscila de unos min a unas horas, se proporciona *ad libitum* la siguiente comida y se registra la cantidad consumida. En ambos casos, la cantidad (en gramos) de comida consumida por los sujetos se pesa (antes y después de la comida) sin que los sujetos sean conscientes de ello. La energía y la valoración nutricional se deben haber establecido previamente, para después proceder al cálculo de la IE y nutrientes que han ingerido individualmente. Por su lado, la *saciedad a largo plazo* se puede evaluar con los procedimientos llevados a cabo en el laboratorio sobre la regulación de la ingesta, es posible tener que registrar detalles de las ingestas de comidas que se realicen a lo largo del día o incluso en los siguientes. Para realizar esto, es preciso que los sujetos escriban un registro de comidas diario en el que anoten todo lo que ellos comen y beben. Se deben revisar los registros que realicen los voluntarios por personal cualificado para evitar sesgos, por infraestimación o sobreestimación de pesos de los alimentos consumidos.

3. *Los intervalos de tiempo entre comidas* también se utilizan para medir saciedad. Para hacer esto, el tiempo entre el inicio de la ingesta de comida (precarga) y el siguiente episodio de comida no es fijo. Después de la precarga, se indica a los sujetos que indiquen cuando empiezan a sentir suficiente hambre para comer. El tiempo entre la ingesta de la precarga y el momento espontáneo en el que piden comida se mide, a la vez que se pesa la cantidad de comida consumida (Blundell *et al.*, 2010).

Marcadores fisiológicos de plenitud y saciedad

El control de la ingesta de comida consiste en señales hormonales y neuronales entre el tracto gastrointestinal y el sistema nervioso central. Las señales de las hormonas gastrointestinales se envían a importantes áreas del sistema nervioso central involucrado en la regulación del apetito para terminar una comida. Estas hormonas pueden actuar directamente a través de la circulación y activar sus respectivos receptores en el hipotálamo y en el bulbo raquídeo. Además los aferentes vagales del tracto gastrointestinal también actúan, proporcionando una ruta alternativa a través de la cual las hormonas gastrointestinales pueden comunicarse a través del bulbo raquídeo. Como consecuencia, las hormonas gastrointestinales son puntos claves en el desarrollo de nuevos tratamientos para la obesidad y terapias análogas que están en este momento bajo investigación (Simpson *et al.*, 2012). Paralelamente a las medidas comportamentales, el uso de marcadores como los niveles de glucosa o de hormonas implicadas en la regulación a corto y largo plazo del balance energético también proporcionan información del estado individual de plenitud/saciedad (Delzenne *et al.*, 2010).

La **insulina**, hormona producida por el páncreas, está involucrada en la regulación de los niveles de glucosa y el de los sustratos energéticos. Las concentraciones plasmáticas varían en el transcurso del día e incrementan principalmente después de una comida rica en hidratos de carbono (Polonsky *et al.*, 1988). La insulina está implicada en la regulación a largo plazo de balance energético (Schwartz *et al.*, 2000). En sujetos sanos, estabiliza la glucosa sanguínea estimulando la captación de glucosa por los tejidos periféricos y mediante la supresión de la producción de glucosa hepática. La respuesta de la insulina frente a una comida viene en parte, mediada por las hormonas incretinas insulino-trópicas GLP-1 y GIP, que promueven la secreción de insulina en mayor cantidad que la provocada solo por la ingesta de nutrientes (De Graaf *et al.*, 2004).

Estudios del efecto endógeno de la insulina sobre la ingesta de comida y las sensaciones de saciedad subjetiva sugieren que la insulina tiene un efecto supresor del apetito en personas sanas, pero que este efecto es menor en personas obesas. Holt *et al.* (1995) encontraron que la respuesta de la insulina (medida como AUC) se relacionó negativamente ($r = -0,40$) con la IE después del almuerzo estándar *ad libitum* después de la intervención. Por otro lado, los resultados procedentes de un estudio realizado en 6 hombres sanos y 6 hombres obesos llevado a cabo por Speechly y Buffenstein (2000) mostraron una correlación negativa entre las concentraciones de insulina en la

ingesta de comida posterior en hombres delgados, pero no en hombres adultos. Resultados similares se obtuvieron por Verdich *et al.* (2001a), que estudiaron a 12 hombres delgados y 19 hombres obesos aunque podría discutirse que estos resultados sean derivados de cambios en otras moléculas diferentes de la insulina. Se especula que la glucosa juega un papel importante en estos mecanismos, ya que en estudios donde la glucosa se mantuvo constante, no hubo efectos de la insulina tras la ingesta de comida (Mayer, 1955; Lavin *et al.*, 1996; Woo *et al.*, 1984). Sin embargo, aparentemente, las concentraciones absolutas de glucosa están débilmente asociadas con el apetito. Una explicación alternativa para estas relaciones negativas puede ser que la secreción de incretinas tras de la ingesta de comida y la consiguiente secreción de insulina podría explicar porque las concentraciones de insulina endógena se correlacionen con el apetito y la IE. De todas formas, parece improbable que la insulina pueda actuar como un biomarcador de saciedad, ya que no existe una relación muy fuerte entre las concentraciones sanguíneas de insulina y el apetito ya que esta relación se modera por otros procesos metabólicos. Además, la insulina tiene un papel central en el metabolismo de la energía que no permitiría que fuera un biomarcador de saciedad (De Graaf *et al.*, 2004).

Entre los marcadores de regulación de apetito a corto plazo, encontramos el **GLP-1**, que es liberado por las células endocrinas del íleo y el colon como respuesta a la llegada de nutrientes al intestino. Al ser una incretina, esta secreción provoca la síntesis y secreción de insulina (Martínez-Rodríguez y Gil, 2012). El GLP-1 inhibe la secreción de glucógeno desde el hígado, y además, retrasa el vaciamiento gástrico, lo que podría potenciar la plenitud (Little *et al.*, 2006). Hay evidencia indirecta de que la forma activa del GLP-1 reduce la ingesta de comida y el apetito subjetivo (Verdich *et al.*, 2001b). Este efecto puede estar unido a su habilidad para modular la motilidad del estómago y el intestino durante y después de la comida, ya que está involucrado en el proceso denominado "freno ileal" (Degen *et al.*, 2006). El GLP-1 se ha considerado como un marcador apropiado de la regulación a corto plazo del apetito, pero no del control a largo plazo, ya que su respuesta es bifásica (Degen *et al.*, 2006). El primer pico de GLP-1 se observa antes de que los nutrientes entren en el íleon distal y el colon, aproximadamente 15-30 min después de que se inicie la digestión y parece que no se debe al contenido de nutrientes presentes y que podría estar involucrada en la terminación de una comida (Hall *et al.*, 2003; Pannacciulli *et al.*, 2007). Sin embargo, parece ser que los hidratos de carbono y las proteínas tienen efecto sobre este primer pico de secreción de GLP-1 (Hall *et al.*, 2003; Herrmann *et al.*, 1995; Pannacciulli *et al.*, 2007). De

hecho, se ha observado un incremento en la respuesta postprandial de GLP-1 después de la ingesta de una comida rica en hidratos de carbono comparada con una comida que proporcionaba la misma energía y alta en proteínas, aunque la última mostró ser más saciante que la rica en hidratos de carbono (Smeets *et al.*, 2008). El segundo pico, después de varias horas, parece estar desencadenado por los nutrientes presentes en el lumen intestinal y por tanto, es probable que sean dependientes de la producción de metabolitos procedentes de la microbiota, principalmente AGCC (Pannacciulli *et al.*, 2007). En algunos casos, este segundo pico se ha relacionado con un incremento significativo de la saciedad (Adam *et al.*, 2004). También se ha observado un incremento de la secreción postprandial de GLP-1 tras la ingestión de diferentes tipos de fibras o de hidratos de carbono (Juntunen *et al.*, 2002; Nilsson *et al.*, 2008).

El **GIP** está principalmente sintetizado y liberado por las células endocrinas de las mucosas del intestino delgado, principalmente por las células K en el duodeno y el yeyuno proximal, principalmente como respuesta a la ingesta oral de nutrientes. El GIP es una incretina que reduce la glucosa postprandial principalmente a través de un incremento en la secreción de insulina y sin tener efectos en el vaciamiento gástrico (Edholm *et al.*, 2010). Su secreción es promovida por los nutrientes intraluminales, especialmente hidratos de carbono y grasa de una manera dosis-dependiente. Hay evidencia de que la regulación de la secreción de GIP se produce vía neural y mediante somatostatina (Cho y Kieffer, 2010).

La **ghrelina**, es un péptido constituido por 28 aminoácidos, que principalmente es sintetizado por el estómago, a pesar de que esto ocurre a través de todo el tracto gastrointestinal (Sakata *et al.*, 2002). La ghrelina es una hormona gástrica que puede actuar directamente en el hipotálamo y puede estimular el apetito por medio del nervio vago (Date *et al.*, 2000). Las concentraciones de ghrelina parecen estar asociadas positivamente con puntuaciones de apetito e inversamente asociadas con el intervalo existente entre comidas (Wren *et al.*, 2001; Cummings *et al.*, 2002). Las concentraciones están circulando a altos niveles durante el ayuno, y bajan rápidamente después de ingerir comida, además bajan proporcionalmente en función de la energía consumida (Tschop *et al.*, 2001; Callahan *et al.*, 2004; Frecka y Mattes, 2008), y dependiendo del contenido de ciertos macronutrientes: las proteínas producen una mejor disminución que los hidratos de carbono, y más aún que los lípidos (Foster-Schubert *et al.*, 2004). Estas observaciones sugirieron que la ghrelina actúa como un factor que desencadena el hecho de comer, lo que se ha

confirmado por varios estudios que han revelado sus efectos estimulantes sobre el comer y el apetito subjetivo (Wren *et al.*, 2001; Cummings *et al.*, 2003). Sin embargo, aunque la ghrelina parece ser uno de los marcadores de hambre y que marca el inicio de una comida, su mecanismo de acción es complejo de entender, sobre todo desde que se describió su interacción con la leptina (Cummings and Foster, 2003) y la CCK (Date *et al.*, 2005).

La **CCK** es una hormona producida por las células enteroendocrinas localizadas en la mucosa del extremo proximal del intestino delgado (Chandra y Liddle, 2007). El efecto que tienen las hormonas gastrointestinales sobre la saciedad ha sido muy estudiado y se sabe que influye en el tamaño de ración y duración de la comida (Smith, 2002). Las interacciones entre los receptores de la CCK contribuyen a transmitir señales de saciedad (Dockray, 2009a; Moran *et al.*, 1992).

Esta hormona estimula la contracción de la vesícula biliar y la secreción pancreática exocrina y también regula el vaciamiento gástrico, y por tanto, induce a alcanzar la sensación de saciedad. De una forma sincronizada, la CCK regula la ingesta, digestión, y absorción de los nutrientes (Chandra y Liddle, 2007; Dockray, 2009b). Cuando se ha obtenido el quimo (comida digerida parcialmente), y éste entra en el duodeno proximal, la CCK estimula el nervio vago, que conduce a una señal fuerte hacia la parte posterior del cerebro, que conduce a la terminación de la comida. Existen estudios preclínicos que demuestran que la CCK es un componente integral del sistema de saciedad (Lieverse *et al.*, 1995). En humanos, la administración intravenosa de una infusión de CCK *versus* una solución salina en un ensayo experimental a doble ciego dio lugar a una disminución del apetito en mujeres sanas y con sobrepeso/obesidad (Lieverse *et al.*, 1995). Adicionalmente, las medidas comportamentales (medidas de saciedad postprandial mediante VAS) se han correlacionado positivamente con las respuestas de CCK en hombres (Holt *et al.*, 1992; Boelsma *et al.*, 2010). Se han presentado estudios iniciales indicando que la administración de CCK reduce el tamaño de ración consumido y la duración de la comida, mientras que otros estudios que han utilizado un receptor antagonista de la CCK, han demostrado un aumento de la IE y de la sensación de hambre (Beglinger *et al.*, 2002).

Por otro lado, el **PYY** es un marcador de regulación a largo plazo, secretado por las células endocrinas del íleon y el colon en respuesta a la ingesta de comida, 1-2 h después de la ingestión, y cuya concentración se mantiene elevada durante 6 h después de haber comido (Strader y Woods, 2005). El PYY se libera al torrente sanguíneo influenciado por la densidad de energía y la

composición del bolo alimenticio (las grasas producen la mejor estimulación a los 15-30 min después de la comida mientras que las proteínas producen una mayor señal a los 120 min (Helou *et al.*, 2008), o en presencia de otras hormonas como la CCK, que parecen incrementar su concentración, mientras que el GLP-1 parece reducirla.

Finalmente, el polipéptido pancreático (**PP**) podría jugar un papel importante en la regulación de la ingesta de comida (Eller *et al.*, 2008) aunque ese papel no es tan conocido como el de las demás hormonas.

IMPLICACIÓN DEL MEDIO AMBIENTE Y LA DIETA EN LA REGULACIÓN DEL APETITO

El elevado número de factores internos y externos que influyen en la ingesta de alimentos no está bien comprendido, pero incluyen creencias y tradiciones acerca de los alimentos, momentos del día, factores medioambientales como el número de personas que comen juntas, la luz y los sonidos en la habitación y la cantidad y tipos de comida disponibles, el aspecto visual de la comida, olor y sabor, y las numerosas señales neurológicas y fisiológicas que surgen del volumen y la composición química del alimento consumido (Anderson, 1996). Además, parece que existen factores genéticos que influyen no sólo en las respuestas fisiológicas que regulan la ingesta de alimentos, sino también las respuestas de los individuos ante factores ambientales determinantes (De Castro, 2004). En el caso de la dieta, Ludwig (2000) sugirió que los alimentos con bajo IG aumentan la saciedad y reducen la ingesta de alimentos debido a las diferencias en sus respuestas de glucosa y hormonas en sangre. Sin embargo, los resultados de estos estudios no son consistentes, y es muy difícil controlar todos los factores implicados, y aislarlos de los efectos provocados por las concentraciones plasmáticas de glucosa e insulina de forma independiente.

Índice glucémico y saciedad

Una de las primeras teorías acerca de cómo se regula el apetito, es la hipótesis glucostática, donde se postula que el apetito aumenta cuando cae la concentración de glucosa de la sangre (Meyer, 1955). Melanson *et al.* (1999a, 1999b) mostraron que la caída transitoria (de al menos el 5% durante 5 min; DE = 2 mg/dl) o dinámica (rápido a partir de un pico inducido por la ingestión de nutrientes) de la glucosa en sangre predice el inicio espontáneo de la comida en humanos sin noción temporal, y repercute en la ingesta de comida. Por este motivo, el modelo de aumento de

glucosa en sangre lento y sostenido a partir de alimentos de bajo IG, podría potenciar la saciedad. Sin embargo, las asociaciones no son sinónimos de causalidad.

Los resultados de estudios que examinaron alimentos ricos en almidón de IG bajo y su efecto sobre la saciedad e ingesta de alimentos no son consistentes (**Tabla 3**). Por lo tanto, los cambios de glucosa en sangre pueden estar implicados en la regulación del apetito postprandial, pero también hay otros muchos factores implicados.

Leathwood y Pollet (1988) concluyeron que una comida elaborada con copos de judías daba como resultado un aumento sostenido de la glucosa en sangre cuando se comparaba con el puré de patata instantáneo, ya que la comida con judías contenía más proteínas y menos hidratos de carbono, lo que podría explicar esta diferencia. Estos autores describieron que después de la comida de las judías, hubo una disminución del hambre en las 3 y 4 h después de la ingesta, y hubo una pequeña diferencia en la sensación de plenitud, pero sin diferencias en la saciedad.

Holt y Brand-Miller (1994;1995) y Holt *et al.* (1992;1996) realizaron numerosos estudios que han comparado las respuestas de saciedad con las comidas de pruebas y han obtenido diferentes respuestas en la medida de la glucemia. Holt y Brand Miller (1994) estudiaron los efectos del tamaño de partícula del trigo y obtuvieron unas respuestas de glucosa e insulina mayores para la harina refinada que las obtenidas para trigo molturado o el grano entero. Sin embargo, no hubo diferencias significativas cuando se calculó el AUC a las 2 h. De igual manera, el arroz común y el arroz rico en amilosa dieron lugar, respectivamente, a mejores respuestas de glucosa e insulina (aproximadamente un 50% menor) respecto al arroz cocinado rápidamente y el arroz pobre en amilosa, también sin diferencias significativas en las AUC (Holt y Brand-Miller, 1995).

En otro estudio, se midieron las respuestas de glucosa, insulina y CCK de 7 alimentos y se correlacionaron con el AUC de la saciedad (IG bajo relacionado con el aumento de la saciedad). Al estudiar mayor número de alimentos (n=38), obtuvieron resultados contrarios, el IG no se correlacionaba con la saciedad y observaron que las respuestas bajas en insulina se asociaron significativamente con una elevada ingesta de alimentos (Holt *et al.*, 1996). Anderson *et al.* (2002) evaluaron las respuestas glucémicas de diferentes hidratos de carbono (glucosa, amilosa, amilopectina), y los alimentos con mayor IG producían mayor saciedad y una ingesta de alimentos más baja.

Tabla 3. Estudios que han relacionado los efectos de los alimentos con bajo índice glucémico sobre la saciedad y/o la ingesta de alimentos.

Intervención	Efecto sobre la glucosa	Efecto sobre el apetito	Factores de confusión	Referencia
Judías vs. patata	Baja	Disminuye hambre	Proteína elevada	Leathwood y Pollet, 1998
Tamaño grano trigo	Baja	Sin diferencias	Ninguno	Holt y Brand Miller, 1994
Arroz de preparación rápida	Sube	Sin diferencias	Ninguno	Holt y Brand Miller, 1995
Arroz rico en amilosa	Baja	Sin diferencias	Ninguno	Holt y Brand Miller, 1995
7 alimentos 38 alimentos	Baja IG, sube saciedad IG y saciedad no relacionadas Sube insulina, baja la ingesta		Grasa, proteína y fibra	Holt <i>et al.</i> , 1992; Holt <i>et al.</i> , 1996
Bajo en amilosa	Baja	Aumenta	Ninguno	Van Amelsvoort y Weststrate, 1992
Glucosa vs. almidón	Sube	Aumenta	Ninguno	Anderson <i>et al.</i> , 2002

Adaptada de: Wolever, 2008.

Sin embargo, se sigue estudiando esta relación entre IG y saciedad y se siguen obteniendo resultados diversos. Dos revisiones sistemáticas (Livesey, 2005; Thomas *et al.*, 2007) han revisado la información publicada acerca de los efectos sobre la IE en estudios a corto y largo plazo sobre la saciedad. El consumo de alimentos con alto IG pueden producir un mayor efecto saciante a corto plazo (en la primera hora), mientras que el consumo de alimentos de bajo IG incrementa la sensación de saciedad a largo plazo (2-6 h) (Anderson y Woodend, 2003). En más de la mitad de los estudios realizados a corto plazo, se suministraron alimentos ricos en hidratos de carbono solo o formando parte de una comidas, e independientemente del método empleado para evaluar la

saciedad (objetivo o subjetivo), se observó que cuando se ingerían alimentos o comidas con bajo IG se aumentaba más la saciedad que tras ingerir alimentos o comidas con alto IG (Livesey, 2005). Por otro lado, existen numerosos factores que pueden afectar a los estudios realizados a largo plazo. Destaca principalmente la heterogeneidad en la clasificación de los alimentos en función de IG, también precedida de una metodología no lo suficientemente estandarizada (Brouns *et al.*, 2005). Por otro lado, se ha demostrado que las dietas con bajo IG y ricas en hidratos de carbono fermentables influyen en el metabolismo de los adipocitos y puede actuar aumentando la síntesis del PYY y del GLP-1 (Ford y Frost, 2010). Estos autores revisaron las evidencias sobre el papel del IG en la saciedad para el control de la obesidad en humanos y encontraron que hay evidencia científica convincente de estudios a corto plazo que indican que el IG de las comidas está relacionado con medidas subjetivas de la regulación del apetito tras la ingesta *ad libitum* del almuerzo estándar. Sin embargo, los resultados en estudios a largo plazo no parecen estar tan claros. Los motivos parecen estar relacionados con la cantidad de hidratos de carbono fermentables en la dieta de bajo IG. En los estudios llevados a cabo en adultos sanos, los resultados son controvertidos, e indican que la cantidad de hidratos de carbono fermentables no son suficientes para regular la respuesta del apetito (Ford y Frost, 2010). Un estudio reciente sugiere que la ingesta de cantidades grandes de hidratos de carbono disponibles pueden jugar un papel importante en el control del peso corporal (Parnell y Reimer, 2009). El diseño de dietas de bajo IG y la cantidad de hidratos de carbono fermentables podrían tener un papel imprescindible en el apetito y la pérdida de peso (Ford y Frost, 2010).

También se ha estudiado la regulación del apetito en niños, observándose que al cambiar la fuente de hidratos de carbono y/o el IG de los alimentos del desayuno, se influye en la ingesta de alimentos de la siguiente comida, pero se desconocen los mecanismos por los cuales se produce este efecto (Ludwig *et al.*, 1999a, 1999b; Warren *et al.*, 2003).

IMPORTANCIA DEL PAN EN LA PREVENCIÓN DE ENFERMEDADES CRÓNICAS

El consumo regular de cereales integrales puede contribuir a reducir el riesgo de desarrollar enfermedades crónicas, en particular, las ECV, la DM2, algunos tipos de cáncer, y ciertas patologías gastrointestinales (Liu *et al.*, 1999; Slavin, 2004; Venn y Green, 2007; Lajous *et al.*, 2008; Livesey *et al.*, 2008; Gil *et al.*, 2011). Hay evidencias científicas que muestran de forma consistente que la relación entre el consumo de cereales integrales como una disminución del riesgo de enfermedad coronaria (Rizkalla *et al.*, 2007; Gil *et al.*, 2011). Liu *et al.* (1999) estudiaron a una población de mujeres sanas y concluyeron que la ingesta de tres raciones al día de forma habitual de alimentos basados en cereales integrales tuvo un 20–30% menos de riesgo de padecer ECV que las mujeres que ingirieron menores cantidades de cereales (Liu *et al.*, 1999). Van Dam *et al.* (2003) relacionó la dieta rica en alimentos refinados que no incluía cereales integrales, con mayores niveles de colesterol y con un menor consumo de micronutrientes (Van Dam *et al.*, 2003). Por otro lado, numerosos estudios epidemiológicos han mostrado que una ingesta elevada de cereales integrales y sus productos, como el pan de trigo completo, están asociados con un 20-30% de reducción del riesgo de DM2 (Sahyoun *et al.*, 2006; Murtaugh *et al.*, 2003). Hay evidencia científica que indica que los panes integrales tienen un IG más bajo que los panes blancos y debido a ésto, ofrecen una mayor ventaja para el control de la glucemia postprandial (Englyst *et al.*, 1992). En general, los panes elaborados de forma tradicional con alto contenido en fibra son una estrategia útil para el control postprandial de la glucemia, la intolerancia a la glucosa, y las personas con diabetes (Englyst *et al.*, 1992). Finalmente, también se ha asociado el consumo regular de cereales integrales y sus derivados con la protección frente al riesgo de cáncer colorrectal (Schatzkin *et al.*, 2007), así como frente a otros tipos de cánceres del tracto digestivo (Slavin, 2004). Además algunos cereales también contienen antioxidantes que ayudan a proteger del daño oxidativo y que juegan un papel fundamental en el desarrollo del cáncer (Slavin, 2004).

EL PAN COMO ALIMENTO FUNCIONAL

El pan como alimento funcional es aquel que emplea productos naturales como determinados aditivos con una funcionalidad fisiológica demostrada y que se destina a la alimentación diaria. Los ingredientes añadidos están orientados a preservar la salud, y el pan se consume a diario, por lo que resulta un vehículo ideal para transmitir salud. Estas propiedades funcionales del pan han sido descritas previamente (Gil y Serra, 2010). Los panes funcionales pueden clasificarse en dos tipos:

- *Naturales*: contienen sustancias beneficiosas de forma natural. Por ejemplo el pan integral con mayor cantidad de fibra.
- *Modificados*: eliminan, añaden o incrementan algún componente. Un ejemplo de eliminación es el pan sin gluten, pan sin grasa, o pobres en sal. Se puede añadir vitamina C, vitamina D y calcio (prevención osteoporosis), ácidos grasos omega-3 (prevención hiperlipemias) o ácido fólico (en embarazadas). También se añaden otros alimentos como: nueces, pasas, semillas, especias, que pueden contribuir a mejorar determinadas funciones sobre la formación de colesterol o la capacidad antioxidante.

Cabe mencionar los productos de panadería con bajo contenido en calorías y más recientemente, los exentos de gluten, los de bajo contenido en hidratos de carbono, así como los que contienen soja, fibras, ácidos grasos omega-3, etc. En la actualidad, el consumidor pide no sólo pan de calidad, sino también variedad de productos. Las harinas de cereales diferentes al trigo, como las de maíz, arroz, centeno, cebada o avena, incluso de otras gramíneas, ya han entrado de lleno en la panadería. También los pseudocereales como la quinoa (una quenopodiácea) y otras plantas afines cultivadas en los Andes, producen semillas ricas en almidón y con excelentes propiedades nutritivas. Concretamente, las harinas de maíz, arroz, amaranto y trigo sarraceno y los pseudocereales andinos son adecuadas para elaborar productos de panadería para celíacos. También las harinas de soja y de legumbres son de interés en panadería en general, destaca por ejemplo, la harina de altramuz. La diversidad de panes especiales ha crecido también dando cabida a la adición de frutos secos y pasas, incluso algas y chia, ácidos orgánicos y un largo etcétera. No obstante, sigue dominando el consumo de pan de harina de trigo, en forma de barra principalmente.

Anteriormente, la tendencia era desarrollar productos fortificados con determinados

micronutrientes y productos enriquecidos con antioxidantes, calcio, etc. La avena (o su fibra soluble, el β -glucano), proteínas de soja y ácidos grasos omega-3 y omega-6 se añaden con el objetivo de ayudar al control de los niveles de colesterol plasmático. La adición de sésamo, rico en vitamina E y ácidos grasos poliinsaturados, confiere propiedades antioxidantes y baja los niveles de colesterol. Sin embargo, el segmento más importante de la panadería funcional la ocupan los productos integrales o refinados o los que se añaden hidratos de carbono con actividad funcional, de los que se siguen investigando beneficios saludables.

Todo esto ha conducido al desarrollo de productos con valor añadido que proporcionen ventajas adicionales sobre la salud de distintos tipos de panes. En resumen, las estrategias de innovación en productos de panadería están orientadas a la salud y a la sofisticación.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS

La composición del pan y las tecnologías utilizadas para su fabricación pueden modificar las propiedades del pan, modificando la sensación de hambre y saciedad, así como la respuesta glucémica provocada por la ingesta de cada tipo de pan. Resulta imprescindible conocer si existe relación entre el consumo de pan y el control del apetito y la respuesta glucémica, lo que contribuiría a valorar su efecto sobre la regulación de la ingesta de alimentos, el control del peso corporal y, de esta manera, mejorar los factores de riesgo metabólico.

OBJETIVO GENERAL

Evaluar la influencia de distintos tipos de panes, con diferente composición o procesos de elaboración, sobre las sensaciones de hambre, plenitud y saciedad, así como su efecto sobre la respuesta glucémica postprandial.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Revisar de forma sistemática la evidencia científica existente sobre el efecto del consumo de pan sobre la saciedad en humanos.
2. Revisar de forma sistemática la respuesta glucémica, insulinémica y las hormonas gastrointestinales relacionadas con el control del apetito y la saciedad en humanos.
3. Evaluar la influencia de la ingesta de cinco tipos de panes de composición y procesos de elaboración diferentes y consumidos de forma habitual en España, sobre el hambre, la plenitud y la saciedad postprandial en adultos sanos, utilizando escalas visuales analógicas.
4. Evaluar la respuesta glucémica e insulinémica postprandial, y calcular el índice glucémico, la carga glucémica y el índice insulinémico de cinco tipos de panes de composición y procesos de elaboración diferentes y consumidos de forma habitual en España en adultos sanos.
5. Evaluar la influencia de la ingesta de cinco tipos de panes de composición y procesos de elaboración diferentes y consumidos de forma habitual en España, sobre las concentraciones plasmáticas de hormonas gastrointestinales involucradas en el control del apetito y la saciedad en adultos sanos.
6. Evaluar la influencia de la ingesta de "Puravita Breakfast®" comparado con un desayuno

isocalórico y con la misma cantidad de azúcares y grasa, sobre el hambre, la plenitud y la saciedad postprandial en adultos sanos, utilizando escalas visuales analógicas.

7. Evaluar la respuesta glucémica e insulinémica postprandial del “Puravita Breakfast®” comparado con un desayuno isocalórico y con la misma cantidad de azúcares y grasa, en adultos sanos.
8. Evaluar la influencia de la ingesta de “Puravita Breakfast®” comparado con un desayuno isocalórico y con la misma cantidad de azúcares y grasa, sobre las concentraciones plasmáticas de hormonas gastrointestinales involucradas en el control del apetito y la saciedad en adultos sanos.

MATERIALES Y MÉTODOS

ESTUDIO 1. METODOLOGÍA PARA LA REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA EVIDENCIA CIENTÍFICA DEL EFECTO DEL CONSUMO DE PAN SOBRE LA SACIEDAD EN HUMANOS (ANEXO I)

La revisión sistemática se llevó a cabo de acuerdo a las normas establecidas en "*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*" (PRISMA) para revisiones sistemáticas que tienen por objeto la evaluación de intervenciones de salud (Liberati *et al.*, 2009). La pregunta de investigación fue: ¿tiene el pan efecto saciante en poblaciones sanas y/o adultas?. Se incluyeron todos los ensayos clínicos controlados aleatorizados, con diseño prospectivo, paralelo o cruzado, realizados en adultos sanos, con sobrepeso, obesos, DM2 o con SM, y que comparaban el efecto de diferentes tipos de pan con un control, principalmente pan blanco. Los artículos, o al menos el resumen, tenía que estar escritos en inglés. No se incluyó ninguna restricción por tipo o año de publicación, ni por el tamaño de la muestra. Los participantes incluidos en los estudios seleccionados fueron individuos de todas las edades, sin ninguna restricción acerca del género, etnia, estatus socioeconómico u otras características. Para la realización de esta revisión sistemática se evaluó la calidad de los artículos seleccionados basándonos en los criterios "*Consolidated Standards Of Reporting Trials*" (CONSORT).

CRITERIOS DE SELECCIÓN DE ARTÍCULOS

Criterios de inclusión

- Panes evaluados sin ningún otro alimento, excepto agua.
- Panes que fueran ingeridos con otros alimentos tradicionales del desayuno.

Criterios de exclusión

- Si la evaluación de la saciedad se realizaba a otros alimentos y no se determinaba concretamente el efecto de saciedad que producía el pan, o cuando el pan solo era el control del estudio.
- Si la evaluación de la saciedad de desayunos completos o dietas que incluían pan con otros alimentos, se realizaba únicamente mediante el análisis de los péptidos involucrados en el control del apetito (Health Canada, 2012).

MÉTODOS PARA LA EVALUACIÓN DE SACIEDAD Y PLENITUD

La plenitud y la saciedad son procesos que afectan a nuestro comportamiento hacia la comida. La saciedad se mide por la magnitud de la duración de los cambios en los parámetros de saciedad o en las sensaciones relacionadas con el apetito, midiendo o no la IE de un almuerzo estándar proporcionado *ad libitum* 4 h después de la intervención.

Los métodos de evaluación de saciedad recogidos en la literatura científica son:

1. “Escala Visuales Analógicas” (VAS). Consiste en una escala lineal horizontal de 100-150 mm, dividida en sus extremos por una escala específica (por ejemplo “no me siento nada hambriento” o “extremadamente hambriento”). Se entregan antes y cada 30 min hasta finalizar la intervención.
2. “Escala Holt” desarrollada por Holt *et al.*, (1995) y el índice de saciedad (IS), que es una medida del potencial que tiene un alimento para satisfacer el hambre comparado con pan blanco como referencia. Los alimentos con una puntuación superior a 100 son más saciantes que los que están por debajo de dicha puntuación.
3. “Escala Haber” desarrollada por Haber *et al.*, (1977), consiste en un sistema de puntuación con una escala que va desde -10, que representa hambre extrema a un máximo de +10, que representa saciedad extrema.

La plenitud se mide de forma experimental proporcionando a los sujetos un almuerzo estándar *ad libitum* que ha sido pesado previamente y pesando posteriormente la comida que no hayan ingerido, tras indicarles que deben sentirse completamente saciados pero sin sentir pesadez. Habitualmente, la comida estándar se ofrece 4 h después de la ingesta de pan (Blundell *et al.*, 2010).

METODOLOGÍA PARA LA EVALUACIÓN DE LA INFLUENCIA DE DISTINTOS PANES SOBRE EL HAMBRE, LA PLENITUD Y LA SACIEDAD, ASÍ COMO SOBRE LA RESPUESTA GLUCÉMICA E INSULINÉMICA POSTPRANDIAL EN ADULTOS SANOS

Dentro de esta Tesis Doctoral hemos realizado dos estudios que han evaluado la influencia de distintos tipos de panes sobre el hambre, la saciedad y la plenitud, así como sobre la respuesta glucémica e insulinémica postprandial en adultos sanos. Ambos estudios comparten la misma metodología pero diferentes diseños experimentales. A continuación se van a describir ambos diseños experimentales y posteriormente se describirá la metodología común empleada para llevar a cabo dichos estudios

ESTUDIO 2. “ENSAYO CLÍNICO PARA LA EVALUACIÓN DE LA INFLUENCIA DE LA INGESTA DE CINCO TIPOS DE PANES DE COMPOSICIÓN Y PROCESOS DE ELABORACIÓN DIFERENTES Y CONSUMIDOS DE FORMA HABITUAL EN ESPAÑA, SOBRE EL HAMBRE, LA PLENITUD Y LA SACIEDAD, ASÍ COMO SOBRE LA RESPUESTA GLUCÉMICA E INSULINÉMICA POSTPRANDIAL EN ADULTOS SANOS (ANEXO II)”

CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Criterios de inclusión

- Aceptar libremente a participar en el estudio y firmar el consentimiento informado (ANEXOS V y VI)
- Tener entre 18 y 45 años
- IMC inferior a 30 kg/m²
- No padecer ninguna enfermedad y estar aparentemente sano
- Desayunar de forma habitual
- Consumir pan de forma habitual

- Tener un nivel bajo de restricción de alimentos (Cappelleri *et al.*, 2007) (ANEXO VII)
- Realizar una actividad física estándar

Criterios de exclusión

- Sujetos menores de 18 años o mayores de 45 años
- Fumadores
- Padecer intolerancia a la glucosa o diabetes u otras enfermedades metabólicas
- Estar tomando cualquier fármaco que pueda interactuar con el metabolismo glucémico o con el metabolismo de lípidos
- Estar embarazada o ser madre lactante
- Padecer una alteración significativa de la función renal, hepática o intestinal
- Padecer enfermedad endocrino-metabólica no controlada (niveles de glucosa mayores a 100 mg/dl, niveles de insulina mayores de 10 mU/ml, presión arterial mayor de 110 mmHg)
- Padecer alguna enfermedad grave
- Tomar fibra de forma habitual
- Haber tomado suplementos nutricionales en los últimos tres meses
- Alergia al sésamo o intolerancia/alergia al gluten
- Practicar deporte a nivel competición

VOLUNTARIOS

La captación de los voluntarios se realizó entre los alumnos del Grado de Nutrición de la Universidad de Granada, sus familiares y allegados, siempre cumpliendo los criterios de inclusión detallados en el apartado anterior. Se reclutaron 23 voluntarios, de los cuales uno de ellos fue excluido debido a problemas de disponibilidad para acudir a las citas, por lo que finalmente 22 voluntarios completaron el estudio.

Los 22 voluntarios seleccionados (12 hombres/10 mujeres) fueron adultos con edades comprendidas entre los 20 y 37 años (edad media \pm SEM, 26 \pm 1), con un IMC comprendido entre 19,2 and 29,25 (IMC medio 23,8 \pm 0,5), que indica un IMC normal o con sobrepeso moderado.

DISEÑO EXPERIMENTAL

Se realizó un ensayo clínico prospectivo, aleatorizado, simple ciego para la evaluación de cinco tipos de panes consumidos de forma habitual en España, en 22 voluntarios sanos. La intervención se llevó a cabo durante diez semanas sucesivas, asegurando que entre cada una de las intervenciones transcurriera una semana. Los panes evaluados fueron: barra común, pan de Alfacar (Indicación Geográfica Protegida, IGP), pan precocido, pan fabricado con harina de tipo candeal y pan integral elaborado con harina ecológica. La selección del pan a tomar por cada individuo cada día, se realizó de forma aleatoria y estadísticamente correcta. Los voluntarios tomaron asimismo, en dos días concretos, al inicio y al final del estudio, 50 g de glucosa para la determinación de la curva de glucosa e insulina de referencia.

En la mañana del estudio, los voluntarios llegaron a las 8:00 a.m. al Instituto de Nutrición y Tecnología de Alimentos “José Mataix”, en el Centro de Investigaciones Biomédicas de la Universidad de Granada, en coche, autobús o caminando tranquilamente. Los voluntarios que consumieron una dieta atípica, realizaron ejercicio físico o sufrieron alguna enfermedad leve el día anterior, fueron convocados para otro día posterior. Para evitar los efectos de la menstruación sobre el apetito, se indicaba a las voluntarias femeninas que si la siguiente cita coincidía con su ciclo menstrual avisaran para cambiársela para la siguiente semana.

Los voluntarios acudieron en ayunas, sin haber ingerido ningún alimento entre las 10-12 h anteriores al inicio del estudio. Los voluntarios recibieron instrucciones para no consumir alcohol ni realizar ejercicio intenso durante las 48 h previas a cada intervención. La noche anterior a cada una de las intervenciones, cada voluntario ingirió una cena estandarizada suministrada, previamente, por el personal del estudio, que consistía en una pizza y un zumo de piña (800 kcal; 18% proteína; 22% grasa y 60% hidratos de carbono). Desde la cena hasta la intervención del día siguiente, los voluntarios tomaron como máximo medio litro de agua.

El primer día de intervención se determinaron las características antropométricas (peso, talla y perímetro de cintura). Asimismo, se les realizó un análisis de bioimpedancia para estimación de la composición corporal mediante el analizador de composición corporal TANITA BC-420MA.

El día de cada intervención, se realizó un reposo de 20 min, y después un técnico sanitario tomó una vía en una vena antecubital del brazo y se tomó una muestra basal de sangre de 5,0 ml, y los voluntarios completaron la encuesta de apetito y saciedad (VAS). En ese momento, los

voluntarios consumieron (en un tiempo máximo de 12 min) el pan a testar ese día, junto con 150 ml de agua, y comenzó a cronometrarse el estudio. Durante este tiempo los voluntarios permanecieron en reposo, evitando la realización de cualquier trabajo que conllevara esfuerzo alguno. Se realizó una prueba por sujeto y semana para evitar problemas en las venas como flebitis o tromboflebitis.

De forma paralela, cada voluntario completó la encuesta de apetito y saciedad (VAS) (ver ANEXO IV) cada 30 min durante las 3 h siguientes al inicio de la intervención. Durante este periodo, los voluntarios no podían comer ni beber nada. Posteriormente, los voluntarios recibieron un almuerzo estándar que consistía en un plato único que contenía alrededor de un kilo, aproximadamente 600 g de pasta cocinada, junto con salsa boloñesa (400 g aproximadamente), cuyo porcentaje de macronutrientes fue evaluado con el programa de evaluación nutricional Nutrire[®], desarrollado en el Departamento de Nutrición y Bromatología de la Facultad de Farmacia, Universidad de Granada. La composición nutricional de los macarrones a la boloñesa fue: 16% proteínas, 27% grasa y 58% hidratos de carbono, y éstos se consumieron junto a 300 ml de agua. Se les proporcionó una cantidad *ad libitum* de almuerzo con objeto de que pudieran comer hasta sentirse saciados y poder así evaluar el efecto de cada uno de los panes sobre la cantidad de comida ingerida con posterioridad. Se explicó la importancia de comer despacio y sin distracciones para que la ingesta se realizara de forma homogénea y en un tiempo adecuado. La ingesta se evaluó mediante la diferencia en el peso de los macarrones ofrecidos a cada voluntario y los macarrones que dejaron en el plato. Además, los voluntarios rellenaron una encuesta de valoración sensorial de los panes y del almuerzo tras su ingesta (ANEXO VIII). Los participantes también completaron un cuestionario de registro de alimentos de 24 h durante el resto del día, que era revisado en la siguiente intervención por la dietista-nutricionista para evitar errores en la estimación de los pesos (ANEXO IX).

Como control para evaluar el IG de los alimentos, se utilizó glucosa que fue administrada en dos ocasiones según el protocolo de la FAO (FAO, 1997) y el consenso posterior de Brouns *et al.* (2005) sobre metodología del IG.

PANES EVALUADOS

Los cinco panes que fueron incluidos en el estudio se eligieron de entre los panes españoles consumidos con mayor frecuencia, y el pan de Alfacar, por su importancia en la zona donde se realizó el estudio y corresponder a una de las Indicaciones Geográficas Protegidas (IGP) de Andalucía (**Figuras 5 a 9**).

Panes blancos e integrales

Barra común

Este tipo de pan es elaborado con agua, harina blanca, levadura, sal, aditivos y un 9% de masa madre. Los ingredientes se mezclan en el orden recomendado, y la masa se amasa a 24°C de temperatura a baja velocidad durante 4 min y después a velocidad más rápida durante 8 min hasta que la masa se considera que está bien desarrollada. La masa reposa 25 min para después desgasificarla mediante presión. Se le da forma de barra y se prepara el ambiente para la etapa de fermentación en un ambiente cálido y húmedo, a 29°C, 75% de humedad durante 90 min. Como resultado, la masa aumenta su volumen hasta alcanzar casi el doble del tamaño inicial. Posteriormente, las barras fermentadas se introducen en un horno precalentado a 210°C durante 12 min. El pan resultante se caracteriza por una miga blanca con alveolos repartidos de forma regular y una corteza fina, blanda, brillante y crujiente (**Figura 5**).



Figura 5. Pan blanco, barra común.

Barra precocida

Este pan se elabora con agua, harina blanca, levadura, sal y aditivos, en dos etapas, como característica diferenciadora de la tecnología empleada para el pan blanco de barra común, ya que el procedimiento de preparación, fermentación y cocción es similar. El primer cocinado se realiza a 180 °C durante 16 min para después disminuir la temperatura hasta 30°C durante 18 min y finalmente abatir la temperatura hasta -30°C mediante ultracongelación. Se transporta congelado, y cuando llega al punto de venta, se descongela en el mismo momento que se inicia la segunda cocción a 230°C durante 12 min. El pan resultante se caracteriza por tener miga blanda con alveolos distribuidos regularmente y por tener una corteza crujiente y brillante (**Figura 6**).



Figura 6. Pan blanco, barra precocida.

Pan candeal

Sus ingredientes son: agua, harina tipo candeal, levadura, sal, aditivos, y masa madre 20%, que se mezcla con el resto de ingredientes y se amasa a temperatura ambiente hasta que el desarrollo de la masa sea óptimo (3-5 min). El pan candeal es un pan especial, que tiene una masa compacta y densa elaborada con harina de tipo candeal. Tiene un bajo contenido en gluten y por tanto, bajo contenido en proteínas (11%). En su etapa de elaboración, se diferencia por no tener periodo de reposo después de la mezcla de todos sus ingredientes para evitar una fermentación prematura y la formación de ácidos orgánicos. El proceso de amasado finaliza en un cilindro que proporciona una textura especial al pan final e inmediatamente, la masa pasa a la fermentación en bloque a temperatura ambiente durante 90 min, las barras se desgasifican, y se da la forma requerida a la masa. Después de esta etapa, las barras se introducen en un horno precalentado y la humedad adecuada, 210°C durante 30-35 min. Las barras horneadas se enfrían rápidamente. El pan resultante se caracteriza por una fina corteza entre uno o dos milímetros, que es suave y crujiente,

de dorado a ligeramente tostado, y que recuerda al olor y sabor del cereal del que procede. La miga de este pan es blanca y su textura es suave, esponjosa y consistente, con pequeños alveolos distribuidos regularmente simulando al tejido del algodón, con un intenso aroma a cereal y un sabor dulce y agradable (**Figura 7**).



Figura 7. Pan candeal.

Pan tradicional de Granada, pan de Alfacar

El producto bajo la denominación “pan de Alfacar”, se define como el pan elaborado manualmente en al menos una etapa del proceso de panificación, presentándose bajo los formatos de bollo, rosco, rosca y hogaza, obtenidos a partir de una misma masa de origen. El “pan de Alfacar” es un pan tradicional a base de harinas de trigo, masa madre natural fermentada en la zona de elaboración, agua de los manantiales de Alfacar y de Viznar, levadura de panificación y sal comestible. Los panaderos logran un pan característico gracias a la utilización de materias primas específicas, cuyas características se encuentran vinculadas tanto a factores naturales como humanos de la zona de elaboración.

La harina empleada es harina de fuerza media. El agua presenta características muy apropiadas para utilizarse en la industria panadera: mineralización media, carácter alcalino medio-alto y dureza media-alta. Se emplea hasta un 3% de levadura biológica fresca prensada comercial y como máximo un 1,8% de sal comestible de acuerdo con la normativa vigente. La masa madre se forma a partir del pie de masa del día anterior, fermentando bajo las condiciones ambientales de los obradores de Alfacar y Víznar.

En cuanto a su elaboración, la masa se forma añadiendo aproximadamente un 25% de masa

madre a 27°C durante 21 min. Después del amasado, se deja reposar la masa en bloque, y es imprescindible respetar un tiempo de reposo en bloque comprendido entre 5 y 20 min. A continuación, se procede a la división en piezas individualizadas de la masa. Tras la división, cada pieza corresponde a una unidad de pan que se va a elaborar. De esta forma, no se altera la homogeneidad estructural de la miga. Tradicionalmente, la fermentación tiene lugar en tablas de madera durante 1-2 h y finalmente se cuece la masa en un horno precalentado a 200-230°C durante 25-30 min. Como resultado, se obtiene un pan con una miga blanca, cremosa, flexible, con abundancia de alveolos de diferentes tamaños. La corteza tiene grosor de mediano a fino, color dorado y ligeramente brillante. Tiene aromas característicos con tintes avinagrados y/o lácteos, que son producidos durante la fermentación, y van de ligeros a muy fuertes (**Figura 8**).



Figura 8. Pan de Alfacar.

Pan integral completo hecho con harina ecológica

Para la preparación de la masa madre empleada en la fabricación de este tipo de pan, se utiliza agua, levadura y harina semiintegral con un grado de extracción del 80%, que conserva la mayor parte del salvado y del germen obtenida de un trigo procedente de cultivo ecológico (Rincón del Segura, Albacete). Se mezclan los ingredientes a temperatura ambiente durante 10 min. Se deja reposar sin modificar la temperatura durante 6-8 h. Posteriormente, se refrigera para enlentecer la fermentación y disminuir la acidez.

En cuanto a la preparación del pan, se utiliza un 40% de masa madre más harina del mismo tipo y agua. Se amasa durante 10 min a temperatura ambiente (en un amasador mecánico). La sal se le añade al final del amasado. Se deja reposar para que tenga lugar la fermentación en bloque durante 2 h a temperatura ambiente. Después se divide y se bolea (se le da forma de bolas) y se deja reposar 30 min a temperatura ambiente para que el gluten ligue y coja fuerza. Posteriormente,

se hace un formado final y se deja que fermente (fermentación final) durante 2 h a temperatura ambiente y con humedad controlada (cámaras de fermentación controlada), y se hornea a 200°C durante 40 min. Finalmente, se deja enfriar y reposar 2 h (**Figura 9**).



Figura 9. Pan integral completo con harina ecológica.

Composición de los panes del estudio

La composición nutricional de cada uno de los panes, energía, hidratos de carbono, proteínas, grasas, fibra, cenizas y humedad, está recogida en la **Tabla 4**. El aporte de energía de los panes estudiados es similar entre ellos, aportando de 243 a 283 kcal por 100 g. La cantidad de proteína proporcionada por 100 g de pan, oscila desde 7,6 g del pan candeal hasta 9,3 g de la barra común y el pan de Alfacar, y todos aportan cantidades similares de lípidos. En cuanto al contenido de hidratos de carbono, podemos observar que el pan integral ecológico contiene 45,3 g, cantidad menor que el resto de los panes estudiados, con un rango de 54,2-56,6 g por 100 g. El mayor contenido de fibra lo aporta el pan integral ecológico con 7,9 g, y el resto están situados en un rango de 3,3 a 4,3 g.

Los hidratos de carbono biodisponibles se calcularon restando la fibra a los hidratos de carbono totales. Después, se obtuvo qué cantidad de cada pan estudiado aportaba 50 g de hidratos de carbono biodisponibles, que fue la cantidad de pan proporcionada a los voluntarios en cada intervención. Además, también calculamos los hidratos de carbono disponibles por cada ración de consumo, estimada como 40 g, de acuerdo con Gil *et al.* (2014).

Tabla 4. Composición de los panes estudiados.

	Energía (kcal/100 g)	Proteína (%)	Grasas (%)	HC (%)	Fibra (%)	Cenizas (%)	Humedad (%)	HC-BIO (%)	Cantidad pan con 50g HC-BIO (g)	HC-BIO ^y (40g)
Común	283	9,3	1,3	56,5	4,1	2,3	30	52	95,4	21
Precocido	271	8,8	1,2	54,2	4,3	2	33,7	50	100,2	20
Candeal	275	7,6	1,3	56,6	3,3	2,2	32,2	53	93,8	21,3
Alfacar	282	9,3	1,3	56,6	3,5	2	30,5	53	94,2	21,2
Integral ecológico	243	8,8	1,2	45,3	7,9	1,8	41,6	37,4	133,7	15

^yHidratos de carbono biodisponibles contenidos en una ración de pan. HC, hidratos de carbono, HC-BIO, hidratos de carbono disponibles.

ESTUDIO 3. “ENSAYO CLÍNICO PARA LA EVALUACIÓN DE LA INFLUENCIA DE LA INGESTA DE “PURAVITA BREAKFAST®” SOBRE EL HAMBRE, LA PLENITUD Y LA SACIEDAD POSTPRANDIAL EN ADULTOS SANOS, ASÍ COMO SOBRE LA RESPUESTA GLUCÉMICA E INSULINÉMICA EN ADULTOS SANOS (ANEXO III)

CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Criterios de inclusión

- Aceptar libremente a participar en el estudio y firmar el consentimiento informado (ANEXO X y XI)
- Tener entre 18 y 45 años
- IMC inferior a 30 kg/m²
- No padecer ninguna enfermedad y estar aparentemente sano
- Desayunar de forma habitual
- Consumir pan de forma habitual
- Tener un nivel bajo de restricción de alimentos (Capelleri *et al.*, 2007)
- Realizar una actividad física estándar

Criterios de exclusión

- Sujetos menores de 18 años o mayores de 45 años
- Fumadores
- Padecer intolerancia a la glucosa o diabetes u otras enfermedades metabólicas
- Estar tomando cualquier fármaco que pueda interactuar con el metabolismo glucémico o con el metabolismo de lípidos
- Estar embarazada o ser madre lactante
- Padecer una alteración significativa de la función renal, hepática o intestinal
- Padecer enfermedad endocrino-metabólica no controlada (niveles de glucosa

mayores a 100 mg/dl, niveles de insulina mayores de 10 mU/ml, presión arterial mayor de 110 mmHg)

- Padecer alguna enfermedad grave
- Tomar fibra de forma habitual
- Haber tomado suplementos nutricionales en los últimos 3 meses
- Alergia al sésamo o intolerancia/alergia al gluten
- Practicar deporte a nivel competición

DISEÑO EXPERIMENTAL

Se diseñó un estudio prospectivo, simple ciego cruzado y aleatorizado para evaluar un nuevo pan listo para comer enriquecido en fibra (aproximadamente un 8% más de fibra) y proteína (3-4% más de proteína), que contiene además frutas secas. Los sujetos fueron seleccionados entre adultos sanos de edades comprendidas entre 18-45 años y un IMC de 18-29 (de normal a sobrepeso) reclutados desde la Universidad de Granada.

Para evitar obtener resultados falsos, todos los sujetos que formaron parte del estudio se definieron evaluando los niveles de restricción de comida con un test psicométrico validado para determinar el comportamiento frente a la comida (Cappelleri *et al.*, 2009). Los sujetos no podían beber alcohol ni realizar actividad física exhaustiva 48 h antes del día de la intervención. Para evitar los problemas de la menstruación y que el apetito se pudiera ver afectado, se preguntaba a las voluntarias femeninas en el recordatorio de la cita, si estaban próximas a su ciclo, y en caso afirmativo, se cambiaba la cita para la siguiente intervención.

La tarde anterior a la intervención, los voluntarios consumieron una cena estándar proporcionada por los investigadores, que consistió en una pizza estándar y un zumo de piña (800 kcal; 18% proteína; 22% grasa y 60% hidratos de carbono). Los sujetos no podían comer o beber nada más que medio litro de agua después de cenar.

La mañana de cada intervención, los sujetos acudieron al Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos de la Universidad de Granada en coche, autobús o caminando despacio, para llegar a las 8 a.m. Si los sujetos habían tenido una dieta especial o actividad física intensa, se les

citaba para la siguiente semana.

La secuencia de los panes fue asignada aleatoriamente y al azar para todos los sujetos: Puravita Breakfast® y el pan control. Cada pan se evaluó por duplicado en dos días diferentes (experimental y control), con una intervención total de 4 días para cada voluntario, separado al menos por una semana de tiempo. Las secuencias de administración de los panes fueron: AABB, ABAB, ABBA, BBAA, BAAB, BABA (A: pan control; B: pan experimental). Los sujetos dispusieron de 10 min desde que comenzaron a comer y bebieron agua para conseguir una mezcla palatable. Cada pan se administró con 150 ml de agua. Se les entregó una VAS antes de comenzar a comer el pan correspondiente y completaron el resto de VAS cada 30 min durante 4 h, para describir su apetito según lo descrito en la sección de metodología. Los sujetos no podían comer o beber nada durante el periodo de la intervención. Se les permitía escuchar música tranquila, pero sin llegar a dormirse. Al final del día de la intervención, se les ofreció un almuerzo estándar *ad libitum* que consistió en espaguetis boloñesa (17% proteínas; 34% grasa y 49% hidratos de carbono), valorado con el programa de evaluación nutricional Nutrire®.

Antes de proceder a la ingesta, se informó a los sujetos de que debían comer despacio y sin distracciones hasta que se encontraran satisfechos, pero sin excederse. Para conocer la cantidad real de espaguetis consumidos se realizó una doble pesada, antes y después de la ingesta. Se registró el peso consumido para posteriormente calcular la ingesta calórica. Además, los voluntarios completaron un VAS para evaluar la palatabilidad y la sensación de saciedad después del almuerzo *ad libitum*. Los participantes completaron en su registro diario 24 h el resto de comidas hasta el final del día, que era revisado en la siguiente intervención por la dietista-nutricionista para evitar errores en la estimación de los pesos (ANEXO IX).

VOLUNTARIOS

Los voluntarios se seleccionaron entre alumnos de la universidad que cursaban el Grado de Nutrición Humana y Dietética y entre personal de la Universidad de Granada. Se ha realizado un diagrama basado en las normas CONSORT), en el que se puede observar el proceso de selección, aleatorización, y la secuencia cruzada asignada en los voluntarios que fueron finalmente incluidos en el estudio (**Figura 10**).

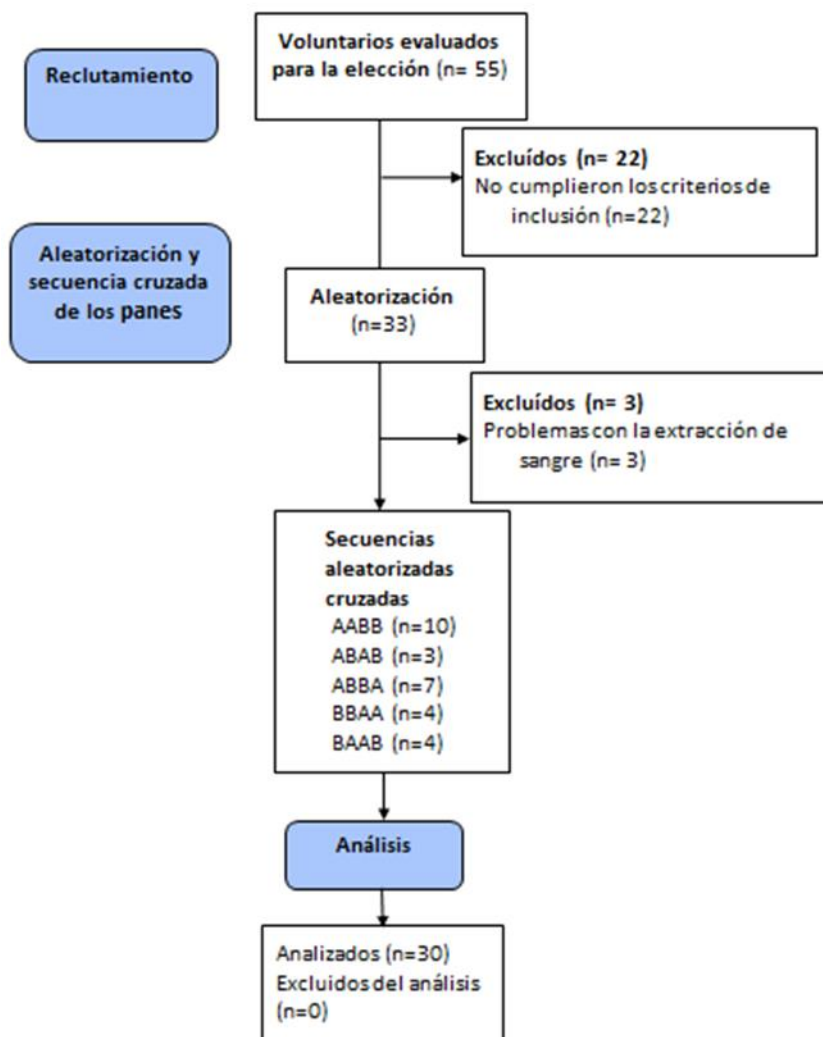


Figura 10. Diagrama CONSORT con los procesos de reclutamiento, aleatorización y análisis final. CONSORT: *Consolidated Standards of Reporting Trials*.

PRODUCTOS

Puravita breakfast®

El desayuno Puravita es un pan blando que contiene una proporción balanceada de harinas de diferentes cereales (trigo, avena y espelta), un 22% de frutas secas (higos, melocotones, pasas y ciruelas), y enriquecido en fibra soluble (6%) e insoluble (4,1%). Esta fibra procede de harina de garbanzo y almidones resistentes. También está enriquecido con un 10-11% de proteínas procedentes de gluten e hidrolizados proteicos y no contiene azúcares añadidos. La composición nutricional se especifica en la **Tabla 5**. Puravita es un producto patentado que ofrece una solución real para un desayuno rápido, que ha sido elaborado por expertos en nutrición para ofrecer todos los beneficios de un desayuno equilibrado, rico en fruta y fibra, sin azúcares añadidos.

Desayuno control

El desayuno control consistió en un pan de molde blanco (85 g) con mermelada de fresa (10 g) y margarina (2 g), cantidades que permitieron ajustarlo por energía, grasa y azúcar respecto al desayuno Puravita. La composición nutricional está especificada en la **Tabla 5**.

Tabla 5. Información nutricional de los desayunos Puravita Breakfast® y control.

	Puravita Breakfast® 1 ración (100 g)	Desayuno control 1 ración (97 g)
Energía 257 kcal/1080 kJ	257 kcal/1080 kJ	251
Proteínas	13,0 g	7,3
Hidratos de carbono totales	37,8 g	46,9
De los cuales azúcares	8,8 g	8,7
Grasa total	3,7 g	3,8
De las cuales grasas saturadas	1,7 g	0,8
Fibra	10,2 g	2,7
Sodio	0,3 g	0,4

METODOLOGÍA PARA LA EVALUACIÓN DE LA INFLUENCIA DE DISTINTOS PANES SOBRE EL HAMBRE, LA SACIEDAD Y LA PLENITUD ASÍ COMO SOBRE LA RESPUESTA GLUCÉMICA E INSULINÉMICA POSTPRANDIAL EN ADULTOS SANOS

DECLARACIÓN DE PRINCIPIOS ÉTICOS

Las intervenciones se llevaron a cabo siguiendo las normas establecidas por la ley de derechos éticos fundamentales de la Declaración de Helsinki, del Convenio del Consejo de Europa relativo a los derechos humanos y la biomedicina, de la Declaración Universal de la UNESCO sobre el genoma humano y los derechos humanos, del Convenio para la Protección de los Derechos Humanos y de la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la biología y la medicina (Convenio de Oviedo), y del resto de las normas autonómicas, nacionales e internacionales sobre ética en investigación humana. Ambos proyectos fueron aprobados por el Comité de Ética de la Universidad de Granada. Además, todos los voluntarios recibieron una hoja informativa sobre los estudios y firmaron un Consentimiento Informado antes de participar en el estudio (ANEXOS V, VI, X y XI).

- El **estudio 2** fue registrado en www.clinicaltrials.gov como NCT02297074
- El **estudio 3** fue registrado en: www.clinicaltrials.gov como NCT02090049

EVALUACIÓN PSICOMÉTRICA DE LA RESTRICCIÓN DE COMIDA

Los componentes cognitivos y comportamentales de la actitud frente a la comida se evaluaron con la versión revisada del cuestionario *Three Factor Eating Questionnaire* (TFEQ) (Cappelleri *et al.*, 2009) (ANEXO VII). Los candidatos con una puntuación en el TFEQ menor a 2,46 fueron seleccionados: n = 22 en el estudio 2 y n = 33 en el estudio 3. Este cuestionario se utiliza a menudo en investigación para evaluar el comportamiento alimentario en adultos sobre su ingesta. Contiene 21 items con una escala de apetito compuesto, que mide tres dominios frente al comportamiento ante la comida: restricción cognitiva de comer, ingesta incontrolada e ingesta

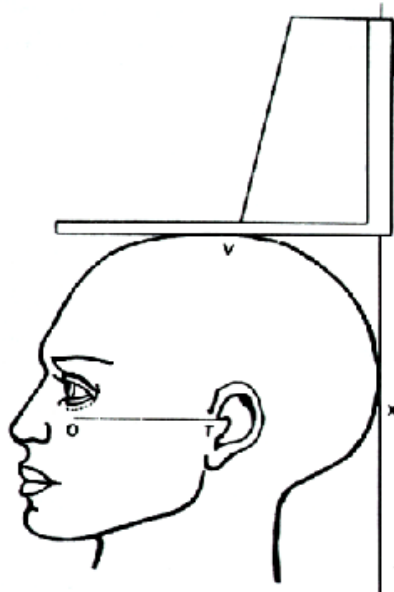
emocional. El uso de esta escala se ha validado como una herramienta útil para caracterizar estos tres dominios.

ANTROPOMETRÍA

Las medidas antropométricas fueron determinadas el primer día de la intervención: peso, altura y perímetro de la cintura, siempre por el mismo profesional, miembro del equipo de la intervención, para evitar sesgos. Las determinaciones antropométricas se realizaron de acuerdo a las recomendaciones de la Sociedad Internacional para el Avance de la Cineantropometría (*International Society for the Advancement of Kinanthropometry, ISAK*).

El peso se determinó simultáneamente con el análisis de bioimpedancia eléctrica que se utilizó para describir/definir la composición corporal de nuestros voluntarios: grasa, masa magra, agua total y masa ósea, basándose en las diferencias de conductividad entre tejidos mediante la TANITA BC-420MA (Biologica, SL). El IMC se calculó con los datos de peso divididos entre la altura en centímetros. La altura se determinó mediante la técnica de altura en extensión máxima. Se realizó con un estadiómetro de madera con dos planos en ángulo recto para medir altura. Se indicó que los pies debían estar juntos por los talones, los glúteos y la parte alta de la espalda en contacto con la pared. La cabeza en línea recta manteniendo plano de Frankfort (línea imaginaria trazada desde el extremo inferior de la órbita hasta el borde superior del conducto auditivo externo; paralela al piso donde se va a medir talla parada, perpendicular a la mesa de medición o cuando se va a medir talla decúbito supino) (**Figura 11**), y asegurada esta posición, se toma al sujeto con las manos colocando los pulgares debajo de la mandíbula y el resto de los dedos toman la cabeza por los costados. Se le pide que respire hondo para producir una suave tracción hacia arriba, solicitando relajación y estiramiento. En ese momento, se coloca un estadiómetro de madera sobre el vértex, que apoya a su vez en la cinta centimetrada, y se lee el valor de la talla, en centímetros.

El perímetro de cintura, que abarca el perímetro de la zona abdominal, se determinó mediante la técnica de cinta yuxtapuesta, sostenida en nivel horizontal. Se posicionó la cinta métrica a un nivel intermedio entre el último arco costal y la cresta ilíaca, en la posición más estrecha del abdomen.



- Orbital: margen inferior de la órbita ocular.
- Trago: cartilago de la oreja.
- Plano de Frankfort: línea horizontal trago-orbitaria.
- Vertex: punto más alto de la calota craneana, cuando la cabeza es mantenida en el plano de Frankfort.

Figura 11. Plano de Frankfort. Tomado de: Grupo sobre entrenamiento (G-SE), 2015.

HISTORIA CLÍNICA, HÁBITOS DE VIDA, HÁBITOS DIETÉTICOS E INGESTA ESTIMADA DE NUTRIENTES

A cada sujeto se le realizó una historia clínica completa, con datos demográficos (edad, sexo, origen e historia familiar) y antecedentes de enfermedad, así como un registro de consumo actual de medicamentos y drogas (ANEXO XII). Antes de comenzar la intervención, los sujetos fueron entrevistados individualmente para obtener información relevante acerca de sus hábitos de vida y dietéticos (ANEXO XIII).

ESCALAS VISUALES ANALÓGICAS

La descripción del apetito se valoró midiendo las sensaciones de hambre, saciedad, plenitud y consumo prospectivo mediante VAS (Figuras 12 a 16):

- *Hambre*

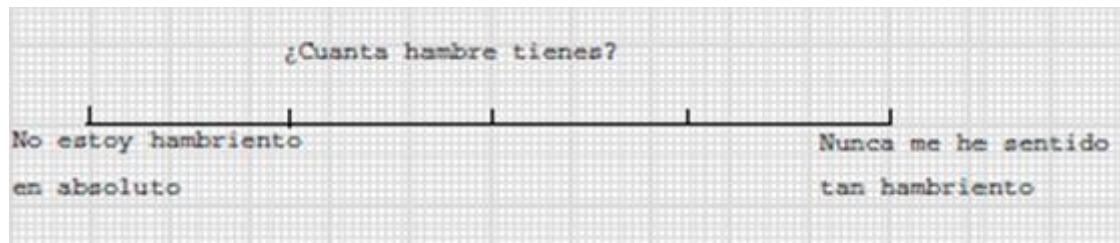


Figura 12. VAS: ítem hambre.

- *Saciedad*

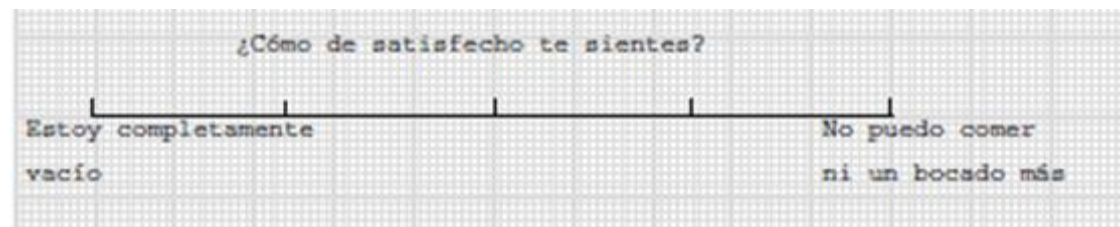


Figura 13. VAS: ítem saciedad.

- *Plenitud*

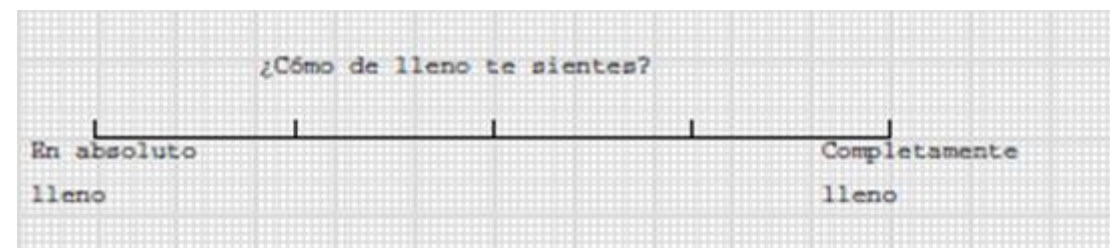


Figura 14. VAS: ítem plenitud.

- *Consumo prospectivo*

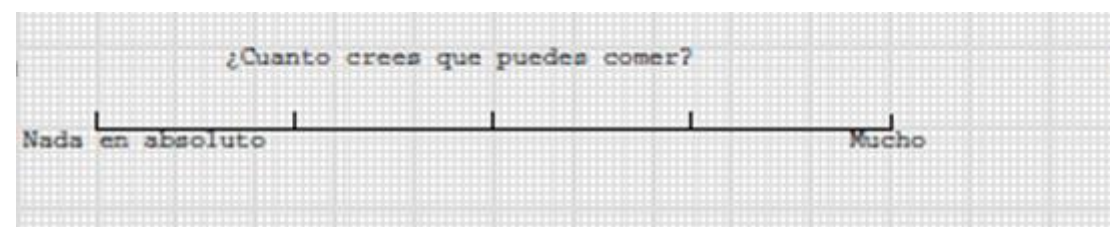


Figura 15. VAS: ítem consumo prospectivo.

Además, se calculó el:

- **Parámetro de apetito compuesto (PAC)**, que es una medida global de la saciedad que tiene en cuenta el resto de parámetros evaluados con VAS, y se calcula con la siguiente ecuación (**Figura 16**):

$$\text{Puntuación de apetito compuesto} = \frac{(\text{saciedad} + \text{plenitud} + (100 - \text{consumo prospectivo}) + (100 - \text{hambre}))}{4}$$

Figura 16. Ecuación para el cálculo de la puntuación de apetito compuesto.

Las VAS están compuestas por una línea de 100 mm en cuyos extremos se indican los términos “No del todo” y “extremadamente” (Blundell *et al.*, 2010). Para terminar, la información sobre cualidades organolépticas y palatabilidad de cada tipo de pan y de la comida también se recogieron en un cuestionario de palatabilidad (ANEXO VIII), en el que se completaron las siguientes escalas: apariencia visual, sabor, olor, palatabilidad, y si la cantidad proporcionada fue adecuada. Los voluntarios fueron entrenados para completar los cuestionarios de manera adecuada (ANEXO VIII).

INGESTA DE ENERGÍA

A los 240 min de la intervención, se ofreció a los voluntarios un almuerzo estándar *ad libitum* constituido por aproximadamente un kilogramo pasta (600 g de pasta y 400 g de salsa):

- **Estudio 2:** macarrones a la boloñesa (16% proteínas, 27% grasa y 5% hidratos de carbono), y se consumieron junto a 300 ml de agua.
- **Estudio 3:** espaguetis a la boloñesa (17% proteínas; 34% grasa y 49% hidratos de carbono), y se consumieron junto a 300 ml de agua.

Los voluntarios ingerían la comida hasta quedarse satisfechos. Se dieron instrucciones sobre comer despacio, sin distracciones y mezclando correctamente la pasta y la salsa para que la ingesta fuera homogénea. La cantidad servida a cada voluntario se pesaba antes y después de las comidas para obtener la ingesta real por individuo. La valoración nutricional del almuerzo se realizó con el

programa de valoración de dietas Nutrire®, y una vez obtenida la ingesta en gramos de cada voluntario, se insertaba en el programa para valorar la ingesta en kcal.

TOMA DE MUESTRAS DE SANGRE

Al comienzo de la intervención, un técnico sanitario toma una vía en una vena antecubital del brazo de cada sujeto para posteriormente extraer las muestras de sangre en los tiempos establecidos para cada estudio. Antes de la ingesta (tiempo 0) y después en periodos regulares de tiempo (como está indicado en las **Figuras 17** y **18**), la sangre se centrifugó y se recogió el plasma en tubos con EDTA (1 X 5 ml).

- **Estudio 2:**

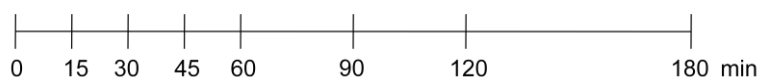


Figura 17. Muestras de sangre para evaluar distintos tipos de panes españoles en adultos sanos (Estudio 2).

- **Estudio 3:**

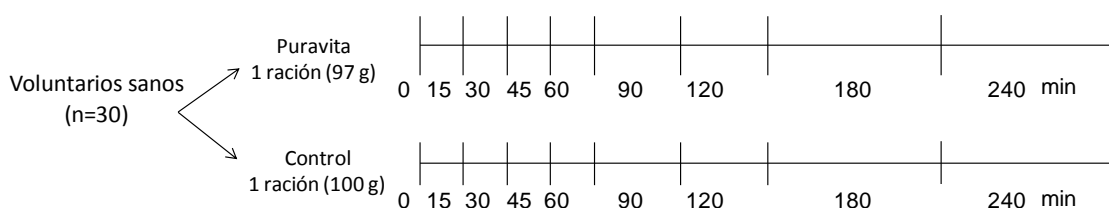


Figura 18. Muestras de sangre para evaluar el desayuno Puravita en adultos sanos (Estudio 3).

Para la determinación de hormonas gastrointestinales, 2 ml de sangre se añadieron a Pefabloc SC (AEBSF) (Ref 11 585 916 001, Roche), necesario para la determinación de ghrelina (concentración final 1 mg/ml de sangre) y dipeptidil dipeptidasa IV (DPPIV) inhibidor (Ref. DPP-4-010, Linco), necesario para determinar GLP-1 (concentración final de 50 μ M). Esta sangre se centrifugó a 1000 x g durante 10 min a 4 °C y se congeló hasta su posterior utilización. El resto de la sangre se centrifugó a 1000 x g durante 10 min a 4 °C, y diferentes alícuotas del plasma se congelaron inmediatamente a -80 °C, permaneciendo a esta temperatura hasta su uso.

MÉTODOS ANALÍTICOS

Determinaciones de insulina, ghrelina, GLP-1, GIP, PYY y PP

Las mediciones de la insulina y las hormonas gastrointestinales se realizaron con el kit MILLIplex™ (Millipore Iberica S.A., Madrid, España), con el Sistema Luminex 200, tecnología xMAP. La tecnología Luminex™ se basa en la aplicación de técnicas de citometría de flujo para la detección de bolitas (*beads*), que tienen diferentes combinaciones de colores rojo e infrarrojo que van desde 1% vs. 99% hasta 99% vs. 1%, para formar un total de 100 colores. A cada color se le asigna un anticuerpo específico para la medición de un analito en particular. El aparato detecta el interior de la bolita junto a la fluorescencia derivada del anticuerpo secundario (conjugado Ac secundario-biotina-estreptavidina-ficoeritrina). Este conjugado se denomina SAPE y se le llama "revelador". El citómetro tiene dos láseres: uno rojo que detecta el tipo de bolita y otro verde que detecta la fluorescencia asociada al revelado con SAPE (Kellar *et al.*, 2001; Kellar y Douglass, 2003). Se utilizó el *Human Gut Hormone Panel* (HMAG-34-04), que incluye insulina, ghrelina, GLP-1 GIP, PYY y PP.

Determinaciones de CCK en plasma

La CCK se determinó con el kit EIA Cat. No. EKE-069-04 (Phoenix Europe GmbH, Alemania) después de la extracción de 1 ml de plasma.

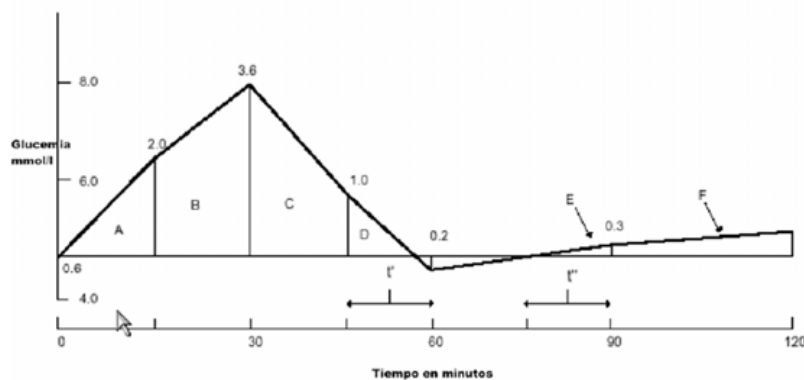
Determinaciones de glucosa en plasma

La determinación de glucosa se realizó con un kit comercial de Spinreact ref. 1001191 (Girona, España).

CÁLCULOS DEL ÁREA BAJO LA CURVA DE LOS PARÁMETROS DE APETITO, GLUCOSA, INSULINA Y HORMONAS GASTROINTESTINALES

La evolución postprandial de las concentraciones de plasma se determinaron mediante el análisis en los diferentes tiempos y se calculó el AUC. El AUC se calcula de forma geométrica con el método trapezoidal (FAO/OMS, 1997) (**Figura 19**). Las determinaciones se realizaron con el

programa R de cálculo estadístico "The R Project for Statistical Computing" (<http://www.r-project.org/>)



$$IAUC = A + B + C + D + F$$

Área del triángulo A

$$A = 2,0 \times 15/2 = 15$$

Área del trapecioide B

$$B = (2,0 + 3,6) \times 15/2 = 42$$

Área del trapecioide C

$$C = (3,6 + 1,0) \times 15/2 = 34,5$$

Área del triángulo D

$$D = 1 \times t'/2; \text{ como } t'/15 = 1/(1+0,2) \text{ y } t' = 15 \times 1/1,2 = 12,5$$

$$\text{entonces } D = 1,0 \times 12,5/2 = 6,25$$

Área del triángulo E

$$E = 0,3 \times t''/2$$

$$\text{como } t''/30 = 0,3/(0,3+0,2) \text{ y } t'' = 30 \times 0,3/0,5 = 18$$

$$\text{entonces } E = 0,3 \times 18/2 = 2,7$$

Área del trapecioide F

$$F = (0,3 + 0,6) \times 30/2 = 13,5$$

$$\text{De donde } IAUC = A + B + C + D + E + F = 15 + 42 + 34,5 + 6,25 + 2,7 + 13,5 = 114 \text{ mmol.min/l}$$

Figura 19. Ejemplo del método trapezoidal para el cálculo del AUC.

ESTADÍSTICA

Todos los valores se expresan con desviación estándar, excepto las variables que no seguían el modelo de Gauss; en estos casos, los resultados se expresan como mediana del rango. Todas las variables se adaptaron a la normalidad y las que no siguieron el modelo gaussiano se transformaron apropiadamente usando algoritmos matemáticos.

Estudio 2

De acuerdo con Brouns *et al.* (2005), el tamaño de muestra mínimo para determinar el IG son 10 sujetos. Además, para un estudio longitudinal, con 6 secuencias de medidas periódicas, para un efecto de tamaño medio (0,3), se ha asumido una varianza entre medidas repetidas de 0,5 y poder 0,9. La muestra estimada que se requería era de 19 voluntarios independientes. Al estimar

una pérdida de sujetos del 10%, la muestra mínima debía ser 21 voluntarios. Todos los valores se presentan como media con desviación estándar. Se ha utilizado el modelo mixto lineal generalizado ajustado por edad y género y se utilizó el test de Sidak para las medias marginales para comparar las AUC, el IG, CG IIn, la IE *ad libitum*, los resultados de apetito, la aceptación sensorial y las hormonas gastrointestinales calculadas para todos los panes y la glucosa, así como los valores absolutos en cada tiempo. Este método de análisis de medidas repetidas en el tiempo de intervención tiene en cuenta las correlaciones de las respuestas de los sujetos. Las covariables fijadas fueron el tratamiento, la edad, el género y el IMC. Estas covariables se analizaron y se eliminaron si no se obtenían resultados significativos. Se realizaron asociaciones para correlaciones globales entre las AUC de IG, CG, IIn, la IE *ad libitum*, los resultados de apetito y las hormonas gastrointestinales después de la ingesta de todos los panes. Los coeficientes de asociación se obtuvieron de los datos después del consumo de los cinco panes evaluados y la glucosa. El valor de $p < 0,05$ se consideró significativo. Se utilizó el programa SPSS versión 20 para realizar el análisis estadístico (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Estudio 3

La muestra mínima de población para detectar efectos significativos del pan, basado en un estudio cruzado, se estimó en 30 sujetos por grupo, con un error tipo I $\alpha = 0,05$ y un error tipo II $\beta = 0,1$. Este cálculo está en concordancia con Blundell *et al.*, (2010).

El análisis de covarianza para mediciones repetidas (RPANCOVA) se usó para evaluar el efecto del tratamiento (productos experimentales *versus* control) y el tiempo, y también la interacción de la comida y el tiempo. Para ajustar las diferencias entre los valores, se incluyó la covarianza en todos los análisis. Los modelos univariantes y multivariantes se utilizaron dependiendo de la homogeneidad de la varianza para las variables. Dado que la mitad de sujetos eran delgados (18 hasta ≤ 25 IMC) y la mitad de sujetos tenían sobrepeso ($> 25 \leq 29$ IMC), utilizamos el análisis de RPANCOVA para analizar los efectos del tratamiento, tiempo e IMC, así como sus interacciones. Inicialmente, la secuencia de los días de estudio también se incluyó en el análisis como covarianza, si bien dicha asunción no tuvo ningún efecto sobre los resultados, por lo que esta variable no se incluyó en el análisis final.

RESULTADOS

ESTUDIO 1. REVISIÓN SISTEMÁTICA PAN Y SACIEDAD (ANEXO I)

Una vez seleccionados los artículos, se clasificaron en cuatro grupos para estudiarlos de forma más homogénea: panes con harinas de diferente composición, panes que contienen otros ingredientes diferentes a harinas, panes con ácidos orgánicos añadidos y panes elaborados por diferentes tecnologías, como se puede observar en la **Tabla 6**, que resume los contenidos más importantes de los ensayos clínicos utilizados en esta revisión sistemática. Además de su efecto sobre la saciedad, algunos trabajos también describen el efecto del consumo de estos panes sobre la respuesta glucémica e insulinémica postprandiales, así como de hormonas gastrointestinales relacionadas con el apetito y la saciedad, datos que fueron analizados como objetivos secundarios de esta revisión.

PANES CON HARINAS DE DIFERENTE COMPOSICIÓN

De los 28 artículos seleccionados, 10 evaluaron el efecto sobre la saciedad al incluir diferentes tipos de harinas o granos en la masa del pan. Ocho de los 10 estudios se realizaron en sujetos sanos, uno con adultos con sobrepeso/obesidad y uno con pacientes diagnosticados con DM2.

Los diferentes productos estudiados fueron: harina de trigo sarraceno (Skrabanja *et al.*, 2001), harina de altramuz (Hall *et al.*, 2005; Lee *et al.*, 2006; Keogh *et al.*, 2011), pan integral de trigo (Holt *et al.*, 2006) y panes de trigo completo (Kristensen *et al.*, 2010; Bodinham *et al.*, 2011; Breen *et al.*, 2013; Forsberg *et al.*, 2014), que fueron comparados con pan de trigo blanco. Entre los artículos seleccionados, sólo uno se llevó a cabo de forma sostenida (Loria-Kohen *et al.*, 2011). En este último, se comparó la respuesta de saciedad en individuos que seguían una dieta hipocalórica acompañada o no de pan de trigo blanco.

El perfil del apetito se evaluó con tres herramientas diferentes. Seis de los artículos usaron VAS (Lee *et al.*, 2006; Kristensen *et al.*, 2010; Bodinham *et al.*, 2011; Loria-Kohen *et al.*, 2011; Breen *et al.*, 2013; Forsberg *et al.*, 2014), tres artículos (Hall *et al.*, 2005; Holt *et al.*, 2006; Keogh *et al.*, 2011) utilizaron la escala de Holt (Holt *et al.*, 1995), dos artículos utilizaron el IS (Hall *et al.*, 2005; Holt *et al.*, 2006) y solo un artículo (Skrabanja *et al.*, 2001) utilizó la escala de Haber *et al.* (1977). Por otro lado, siete de los 10 artículos calcularon la IE del almuerzo *ad libitum*.

Skrabanja *et al.* (2001) estudiaron un pan elaborado con 50% de semillas de trigo sarraceno

hervidos junto con pan de trigo blanco como control, los cuales proporcionaban 50 g de hidratos de carbono disponibles. Estos autores no observaron diferencias en los parámetros de apetito postprandiales, medidos como AUC, tras la ingesta de ambos panes, pero si hubo un menor IG e IIn tras el consumo del pan con trigo sarraceno comparado con el control. Hall *et al.* (2005), Lee *et al.* (2006) y Keogh *et al.* (2011) estudiaron diferentes panes elaborados con harina de altramuz. Hall *et al.* (2005) evaluaron un pan de trigo blanco elaborado con un 10% de harina de altramuz australiano dulce, que es rico en proteínas y fibra, sin obtener diferencias en la saciedad ni en la IE comparado con el pan de trigo blanco. Sin embargo, se produjo una disminución significativa del IG y un aumento del IIn. Lee *et al.* (2006) evaluaron un pan formulado con un 40% de harina completa de altramuz comparándola con pan de trigo blanco. Llevaron a cabo un estudio cruzado en el que comparaban pan de trigo en el desayuno y en el almuerzo, pan de trigo en el desayuno y pan de altramuz en el almuerzo, pan de altramuz en el desayuno y pan de trigo en el almuerzo, y por último, pan de altramuz en el desayuno y en el almuerzo. Estos autores describieron variaciones significativas en los parámetros de plenitud, saciedad y consumo prospectivo cuando los sujetos tomaron el pan elaborado con harina de altramuz comparado con el pan de trigo en el desayuno. También hubo una reducción en la IE del almuerzo. Además, se observó una interacción en el tratamiento por tiempo para la glucosa, pero no para la respuesta de insulina, mientras que las AUC de la glucosa e insulina fueron significativamente menores tras el consumo de pan de altramuz que tras el pan de trigo. Keogh *et al.* (2011) evaluaron tres panes diferentes: pan de altramuz (40%), pan integral con granos (que contenía trigo, centeno, soja, leche, triticale, avena y cebada) y pan de trigo blanco como control. En este caso, el pan de altramuz también contenía harina de centeno con grano completo y granos de altramuz. Estos autores registraron más plenitud tras la ingesta del pan de altramuz y del pan integral con granos que tras el control (AUC). Los sujetos tuvieron una menor IE después de tomar del pan integral con granos comparado con el control. Sin embargo, no se detectaron diferencias entre el pan de altramuz y el pan blanco control. Los niveles postprandiales de glucosa e insulina fueron inferiores después de la ingesta de los panes experimentales comparados con el control. Holt *et al.* (2006) estudiaron las respuestas de saciedad y el IS de diferentes tipos de panes de trigo, que suministraban 238 kcal, pero con diferentes cantidades de macronutrientes y fibra: pan blanco "rústico", pan integral con frutas, pan rico en proteínas y fibra, pan rico en fibra, pan rico en proteínas con granos enteros y pan bajo en grasa con granos enteros y semillas de sésamo por encima. Concluyeron que los IS del pan rico en fibra,

pan blanco “rústico”, del pan rico en proteínas y fibra y del pan bajo en grasa fueron mayores que para el pan de trigo blanco y para el pan integral con frutas. Además, la IE consumida 120 min después se relacionó negativamente con el IS y la plenitud, y positivamente con el consumo prospectivo. El AUC de la glucosa postprandial fue significativamente más alta después de la ingesta del pan blanco “rústico” que tras la ingesta del pan rico en proteínas, el integral con frutas o el rico en proteínas y fibra.

Tabla 6. Resumen de los ensayos clínicos aleatorizados revisados sobre el efecto saciante del pan.

Autores	Puntuación CONSORT ⁵ (Moher et al., 2010)	Tipo de estudio/ Participantes	Intervención	Evaluación de saciedad	Objetivos primarios/conclusiones
Panes con harinas de diferente composición					
Skrabanja et al., 2001	L	n=10 sujetos sanos (1 hombre; 9 mujeres) Edad 33,3 ± 3,2 años IMC 21,3 ± 0,5 kg/m ²	Postprandial (50 g HC biodisponibles) -PTB + 50% semillas trigo sarraceno cocinado* -PTB*	EA: escala Haber et al., (1977)	La adición de 50% de semillas de trigo sarraceno cocinado al PTB no afectó a la saciedad respecto al PTB control
Hall et al., 2005	M	Cruzado n=11 sujetos sanos (9 hombres; 2 mujeres) Edad 31,6 ± 1,8 años IMC 24,7 ± 2,8 kg/m ²	Postprandial -PTB con 10% harina de altramuz Australiano dulce* -PTB*	EA: escala Holt (Holt et al., 1995) IS IE: comida pesada y registrada	La inclusión de un 10% de harina de altramuz australiano dulce al PTB no produjo diferencias en la saciedad ni en la IE comparado con PTB
Lee et al., 2006	L	Cruzado n=16 sujetos sanos (8 hombres; 8 mujeres) Edad: 58,6 ± 7,2 años IMC: 31,3 ± 4,5 kg/m ²	Postprandial -PTB + 40% harina completa de altramuz + almuerzo con PTB* -PTB + 40% harina completa de altramuz + almuerzo con PTB + 40% harina completa de altramuz* -PTB + almuerzo con PTB* -PTB + almuerzo con PTB con 40% harina completa de altramuz*	EA: VAS IE: comida pesada y registrada	La inclusión de un 40% de harina completa de altramuz (proteínas y fibra) al PTB incrementó la saciedad y disminuyó la IE comparado con el control

Tabla 6. Continuación

Holt <i>et al.</i> , 2006	L	n=10 sujetos sanos (3 hombres; 7 mujeres) Edad: 23,5 ± 6,2 años IMC: 22,1 ± 1,3 kg/m ²	Postprandial (238 kcal) -Pan blanco "rústico"# -Pan integral con frutas# -Pan bajo en grasa# -Pan rico en fibra y proteínas# -Pan rico en fibra# -Pan rico en proteínas# - PTB#	EA escala Holt (Holt <i>et al.</i> , 1995) IS IE: comida pesada y registrada	Manteniendo la misma cantidad de energía, el enriquecimiento de PTB con diferentes tipos y cantidades de fibra, e independientemente de la cantidad de proteínas incrementó la saciedad. La consiguiente IE no fue significativa comparado con el PTB, pero fue relacionado negativamente con el IS y la plenitud
Kristensen <i>et al.</i> , 2010	M	Cruzado n=16 sujetos sanos (6 hombres; 10 mujeres) Edad: 24,1 ± 3,8 años IMC: 21,7 ± 2,2 kg/m ²	Postprandial (50 g HC biodisponibles) -Pan de trigo completo# -PTB#	EA: VAS IE: comida pesada y registrada	El pan de trigo completo incrementó la plenitud y la saciedad, además de reducir el hambre y el consumo prospectivo, pero sin modificar la IE comparado con el control
Bodinham <i>et al.</i> , 2011	L	Cruzado 3 semanas sostenidas n=14 sujetos sanos (5 hombres; 9 mujeres) Edad: 26 ± 1,4 años IMC: 21,8 ± 0,8 kg/m ²	Postprandial/sostenido -Pan de trigo completo (48 g)* -PTB*	EA: VAS IE: comida pesada y registrada	El consumo diario de pan de trigo completo durante 3 semanas no tuvo efecto ni en el apetito ni en la IE comparado con el control
Keogh <i>et al.</i> , 2011	L	Cruzado n=20 sujetos sanos (10 hombres; 10 mujeres) Edad: 29,4 años (20,1-44,8) IMC: 21,8 kg/m ² (18,4-24,8)	Postprandial -Pan integral con granos (trigo, centeno, soja, leche, triticale, avena y cebada)* -Pan de altramuz (40% con harina de centeno completa)* -PTB*	EA: escala Holt (Holt <i>et al.</i> , 1995) IE: comida pesada y registrada	Los panes con 40% de harina de altramuz y el pan integral con granos incrementaron la sensación de plenitud pero no hubo menor IE comparado con el control

Tabla 6. Continuación

Breen <i>et al.</i> , 2013	M	Cruzado n=10 sujetos con DM2 (6 hombres; 4 mujeres) Edad: 53,9 ± 5,5 años IMC: 35,1 ± 7,5 kg/m ²	Postprandial (50 g HC biodisponibles) -Pan integral de trigo con mantequilla# -Pan de trigo completo# -Pan con centeno y calabaza# -PTB#	EA: VAS	No se encontraron diferencias en las puntuaciones del apetito entre los panes estudiados
Forsberg <i>et al.</i> , 2014	M	Cruzado n=21 sujetos sanos Edad: 39 ± 14 años IMC: 23 ± 3 kg/m ²	Postprandial (dos tamaños de ración: desayuno normal o grande) -Pan de centeno completo crujiente* -PTB*	EA: VAS IE: comida pesada y registrada	La sensación de hambre y deseo de comer disminuyeron mientras que la plenitud fue más alta después de ingerir el pan de centeno completo crujiente comparado con el control. Estos resultados fueron más consistentes en la intervención dando lugar a menor IE, y solo en esta ocasión la IE fue menor al comparar con el PTB
Loria-Kohen <i>et al.</i> , 2011	L	n=104 mujeres con sobrepeso/obesidad Edad: >18 años IMC: 25-39,9 kg/m ²	Sostenido -Dieta con PTB -Dieta sin PTB	EA: VAS	El grupo que tuvo asignada la dieta hipocalórica con pan sentía una mayor sensación de saciedad después de las comidas

Panes que contienen otros ingredientes diferentes a harinas

Ellis <i>et al.</i> , 1981	M	n=11 sujetos sanos (4 hombres; 7 mujeres) Edad: 23-54 años Peso ideal: 94-116%	Postprandial -PTB con goma guar#: <ul style="list-style-type: none"> • 50 g/kg • 100 g/kg • 150 g/kg -PTB#	EA: escala Haber <i>et al.</i> , (1977)	La inclusión de 150 goma guar/kg al PTB incrementó la saciedad, pero el pan obtenido fue sensorialmente inaceptable
Weickert <i>et al.</i> , 2006	M	Cruzado n=14 mujeres sanas	Postprandial -Pan con 10,5 g de salvado de trigo# -Pan con 10,5 g de salvado de avena # -Pan bajo en fibra#	EA: escala Holt (Holt <i>et al.</i> , 1995)	La adición de salvado de trigo o de avena no indujeron diferencias en las sensaciones de hambre postprandial comparado con el pan bajo en fibra

Tabla 6. Continuación

Vitaglione <i>et al.</i> , 2009	L	Cruzado n=14 sujetos sanos (7 hombres; 7 mujeres) Edad: 23,9 ± 3 años IMC: 22,9 ± 2,8 kg/m ²	Postprandial -PTB con 3% β-glucano* -PTB*	EA: VAS IE: comida pesada y registrada	PTB elaborado con 3% de β-glucano incrementó la saciedad y la plenitud y redujo el hambre y la IE comparado con el PTB
Vuksan <i>et al.</i> , 2010	L	Cruzado n=11 sujetos sanos (6 hombres; 5 mujeres) Edad: 30 ± 3,6 años IMC: 22,2 ± 1,3 kg/m ²	Postprandial (50 g HC biodisponibles) -PTB + 7 g of <i>Salvia hispanica</i> L.# -PTB + 15 g of <i>Salvia hispanica</i> L.# -PTB + 24 g of <i>Salvia hispanica</i> L.# -PTB#	EA: VAS	Incluir <i>Salvia hispanica</i> L. en el PTB indujo una respuesta dosis-dependiente en la puntuación de las escalas de apetito después de comer en tiempos concretos, pero el área bajo la curva postprandial no fue significativa
Hall <i>et al.</i> , 2012	M	Cruzado n=12 hombres con sobrepeso Edad: 40,1 ± 12,5 años IMC: 30,8 ± 4,4 kg/m ²	Postprandial -PIT + 4% <i>Ascophyllum nodosum</i> * -PIT*	EA: VAS IE: comida pesada y registrada	El consumo de PIT con <i>A. nodosum</i> no influyó en las puntuaciones de apetito postprandiales ni en la IE durante las 24 h posteriores a la ingesta del pan, pero si redujo la IE 4 h después de la comida comparado con el PIT
Ekström <i>et al.</i> , 2013	M	n=12 sujetos sanos (7 hombres; 5 mujeres) Edad: 24 ± 1,5 años IMC: 23,3 ± 0,4 kg/m ²	Postprandial -Pan con 24% harina completa de maíz# -Pan con 24% harina completa de maíz +: 3% goma guar de peso molecular medio# 6% goma guar de peso molecular medio# 9% goma guar de peso molecular medio# -PTB#	EA: VAS	La inclusión de harina de trigo refinada con harina de grano entero de maíz no modificó el apetito comparado con el control. La adición de goma guar promovió una mejor sensación de plenitud y saciedad, y menor hambre y deseo de comer que con PTB

Tabla 6. Continuación

Hartvigsen <i>et al.</i> , 2014	MB	Cruzado n=15 sujetos con SM (7 hombres; 8 mujeres postmenopáusicas) Edad: 62,8 ± 4,2 años IMC: 31,1 ± 3,2 kg/m ²	Postprandial (50 g HC biodisponibles) -PTB con 24% arabinoxilano# -PTB con 13,3% β-glucano y 1,2% arabinoxilano# -Pan con harina de centeno (49%)# -PTB#	EA: VAS IE: comida pesada y registrada	El PTB enriquecido en arabinoxilano, β-glucano, y el pan con harina de centeno (rico en arabinoxilano y β-glucano) incrementó la saciedad y disminuyó el hambre y el consumo prospectivo comparado con PTB. No se produjo efecto de los diferentes panes estudiados sobre la IE
Yuan <i>et al.</i> , 2014	M	Cruzado n=83 sujetos sanos Edad: 21±2,8 años IMC: 22,5±2,7 kg/m ²	Postprandial -PTB con 21 g de fibra de fruta# -PTB con 21 g de FibreMax™# -PTB#	EA: VAS IE: comida pesada y registrada	La adición de fibra de fruta o FibreMax™ no llevó a diferencias postprandiales de hambre, plenitud, saciedad, consumo prospectivo ni IE comparado con el PTB
Gonzalez-Anton <i>et al.</i> , 2015b	MB	n=30 sujetos sanos (17 hombres; 13 mujeres) Edad: 25 ± 1 años IMC: 23,3 ± 0,5 kg/m ²	Postprandial -Pan elaborado con harina de trigo, avena, y espelta, frutas secas y enriquecido con fibra (10,1%) y proteínas de trigo (10%)# -PTB*	EA: VAS IE: comida pesada y registrada	El pan enriquecido con fibra y proteínas incrementó la saciedad comparado con PTB, pero no modificó la IE
Panes con ácidos orgánicos añadidos					
Liljeberg <i>et al.</i> , 1995	L	n=11 sujetos sanos (5 hombres; 6 mujeres) Edad: 26-48 años IMC: normal	Postprandial PTB con 80% de cebada + 20% harina trigo blanco: -con masa madre (ácido láctico 0,18 moles/kg)* -con ácido láctico (0,18 moles/kg)* -con lactato de calcio (0,19 moles/kg)* -con propionato sódico (0,21 moles/kg)* -con propionato sódico (0,61 moles/kg)* PTB con 80% cebada + 20% harina trigo blanco*	EA: escala Haber <i>et al.</i> , (1977)	La inclusión de ácido láctico no modificó el apetito comparado con el control. Solo una alta dosis de propionato sódico incrementó el área bajo la curva de la saciedad postprandial, pero el pan resultó sensorialmente inaceptable

Tabla 6. Continuación

Liljeberg y Björck, 1996	L	n=12 sujetos sanos (4 hombres; 8 mujeres) Edad: 24-56 años IMC: 21,7 ± 1,9 kg/m ²	Postprandial PIT con 80% de cebada + 20% harina de trigo blanco -con ácido láctico (0,17 moles/kg)* -con propionato sódico (0,56 moles/kg)*	EA: escala Haber <i>et al.</i> , (1977)	La inclusión de ácido láctico no modificó el apetito comparado con el control. Si incrementó la saciedad con la adición de propionato sódico
Ostman <i>et al.</i> , 2005	L	n=12 sujetos sanos (2 hombres; 10 mujeres) Edad: 22,9 ± 0,5 años IMC: 21,4 ± 0,7 kg/m ²	Postprandial (50 g HC biodisponibles) -PTB + 18 mmoles ácido acético* -PTB + 23 mmoles ácido acético* -PTB + 28 mmoles ácido acético* -PTB con 80% cebada + 20% harina trigo blanco*	EA: escala Haber <i>et al.</i> , (1977)	La inclusión de ácido acético al PTB produjo una dosis respuesta lineal en la saciedad, aunque solo fue significativa después de consumir el pan con la mayor cantidad de ácido acético
Hlebowicz <i>et al.</i> , 2008.	M	Cruzado n=13 sujetos sanos (9 hombres; 7 mujeres) Edad: 25 ± 4 años IMC: 22,8 ± 3,0 kg/m ²	Postprandial (50 g HC biodisponibles) -Pan de trigo completo + 23 mmoles ácido acético# -PIT + 23 mmoles ácido acético# -PTB + 23 mmoles ácido acético# -PTB#	EA: escala Haber <i>et al.</i> , (1977)	La adición de vinagre (ácido acético) al PTB o PIT no influyó en la saciedad. En el pan de trigo completo incrementó la sensación de saciedad comparado con los otros panes
Darzi <i>et al.</i> , 2012	M	Cruzado n=20 sujetos sanos (9 hombres; 11 mujeres) Edad: 25,1 ± 4,6 años IMC: 23,1 ± 2,4 kg/m ²	Postprandial PTB con masa madre rica en propionato* (3% <i>starter Domani</i>) -PTB*	EA: VAS IE: comida pesada y registrada	La adición de propionato al PTB no influyó en las puntuaciones del apetito

Panes elaborados por diferentes tecnologías

Johnson <i>et al.</i> , 2005	M	Cruzado n=11 sujetos sanos (9 hombres, 2 mujeres) Edad: 32,2 ± 2 años IMC: 24,7 ± 0,8 kg/m ²	Postprandial -Pan con harina de garbanzo* -Pan con harina de garbanzo extrusionada* -PTB*	EA: escala Holt (Holt <i>et al.</i> , 1995) IE: comida pesada y registrada	Ninguno de los panes elaborados con harina de garbanzo presentaron diferencias en la sensación de saciedad comparado con el PTB
Burton y Lightowler, 2006	L	n=10 sujetos sanos (4 hombres; 6 mujeres) Edad: 50,4 ± 9,1 años IMC: 23,9 ± 2,0 kg/m ²	Postprandial -PTB con diferentes volúmenes: -1100 ml# -1700 ml# -2400 ml# -3000 ml#	EA: escala Holt (Holt <i>et al.</i> , 1995) IS	Disminuyendo el volumen de las rebanadas de pan, se incrementa la respuesta saciante
Isaksson <i>et al.</i> , 2009	M	Estudio sobre molturado n=16 sujetos sanos (2 hombres; 14 mujeres) Edad: 35 ± 10 años IMC: 22 ± 2,8 kg/m ²	Postprandial -Pan con salvado de centeno (20%)* -Pan de centeno con molturado intermedio* -Pan con harina tamizada de centeno (80%)* -PTB*	EA: VAS IE: comida pesada y registrada	Los tres desayunos con panes elaborados con centeno incrementaron la sensación de saciedad, disminuyeron el hambre y el deseo de comer comparado con el desayuno que incluía PTB. El pan con salvado de centeno indujo el mayor efecto sobre la saciedad antes de comer, pero no se encontraron diferencias entre los panes por la tarde
		Estudio dosis-respuesta sobre molturado n=16 sujetos sanos (3 hombres; 13 mujeres) Edad: 38 ± 12 años IMC: 23 ± 2 kg/m ²	Postprandial -Pan con salvado de centeno (8g fibra)* -Pan con salvado de centeno (5g fibra)* -Pan de centeno con molturado intermedio (8g fibra)* -Pan de centeno con molturado intermedio (5g fibra)* -PTB*		La inclusión de salvado de centeno o fibra de centeno de molturado intermedio incrementó la saciedad de forma similar comparado con el PTB e independientemente de la cantidad incluida

Tabla 6. Continuación

Isaksson <i>et al.</i> , 2011	M	Cruzado n=24 sujetos sanos (2 hombres; 22 mujeres) Edad: 25 ± 8 años IMC: 22,7 ± 2,6 kg/m ²	Postprandial -Pan de centeno completo* -Pan de centeno completo* -PTB*	EA: VAS	Ambos panes de centeno dieron lugar a un incremento similar de la saciedad postprandial y redujo el deseo de comer comparado con el PTB
----------------------------------	---	--	---	----------------	---

*Indica que el pan se proporcionó como parte de un desayuno completo #Indica que el pan se suministró solo con agua. Puntuación⁶ CONSORT: B: bajo; M: moderado; B: bien; MB: muy bien// Abreviaturas: DM2: diabetes mellitus tipo 2; EA: escala de apetito; HC: hidratos de carbono; IE: ingesta de energía; IMC, índice de masa corporal; IS: índice de saciedad; SM: síndrome metabólico; PTB: pan de trigo blanco; PIT: pan integral de trigo VAS: escala visual analógica.

Kristensen *et al.* (2010) estudiaron un pan de trigo completo comparado con un pan de trigo blanco, ambos proporcionando 50 g de hidratos de carbono biodisponibles, y encontraron que el pan de trigo completo incrementó la saciedad y la plenitud, y redujo la sensación de hambre y el consumo prospectivo comparado con el control. No hubo diferencias con la IE *ad libitum* del almuerzo entre los panes estudiados. Por otro lado, Forsberg *et al.* (2014) observaron que el pan de centeno completo crujiente (rico en arabinoxilano 8,2% β -glucano y 1,9% de fructano) provocaba menos hambre y consumo prospectivo y mayor sensación de plenitud que el pan de trigo blanco.

En un estudio sostenido durante 3 semanas, Bodinham *et al.* (2011) no observaron ninguna diferencia en los parámetros de saciedad postprandial, ni en la IE, al inicio y tras las 3 semanas de consumo diario de un pan de trigo completo, proporcionando 48 g de granos enteros por ración, comparándolo con la intervención sostenida con pan de trigo blanco. Por otro lado, Breen *et al.* (2013) evaluaron el efecto postprandial de cuatro tipos de panes en pacientes con DM2: pan integral de trigo con mantequilla, pan de trigo completo, pan de centeno y calabaza, y pan de trigo blanco, todos proporcionando 50 g de hidratos de carbono biodisponibles. Estos autores no encontraron diferencias significativas para los parámetros de plenitud, saciedad, hambre o consumo prospectivo (AUC) entre los cuatro panes estudiados. La media de las AUC para la glucosa y para la insulina fueron significativamente menores para el pan con centeno y calabaza comparado con el pan de trigo de grano completo, pero no hubo diferencias entre el resto de panes.

Finalmente, Loria-Kohen *et al.* (2011) llevaron a cabo una investigación que consistió en seguir una dieta hipocalórica común, con y sin pan de trigo blanco, evaluando los parámetros de apetito al principio y tras 16 semanas. Al final del estudio, el grupo que seguía la dieta con pan obtuvo una mayor sensación de saciedad a los 60 y 90 min tras el almuerzo.

PANES QUE CONTIENEN OTROS INGREDIENTES DIFERENTES A HARINAS

La adición de otros ingredientes al pan puede afectar a sus efectos sobre la saciedad. Nueve del total de los artículos seleccionados se han incluido en este apartado. Los diferentes ingredientes evaluados fueron: β -glucano (Vitaglione *et al.*, 2009), β -glucano más arabinosilano (Hartvigsen *et al.*, 2014), salvado de trigo o salvado de avena (Weickert *et al.*, 2006), goma guar (Ellis *et al.*, 1981; Ekström *et al.*, 2013), fibra derivada de la fruta y mezclas de fibras solubles e insolubles (Yuan *et al.*, 2014), frutas, fibra y proteínas (Gonzalez-Anton *et al.*, 2015b), alga *Ascophyllum nodosum* (Hall *et al.*, 2012) y *Salvia hispanica L.* (denominada popularmente como Chia) (Vuksan *et al.*, 2010). Siete de los estudios se llevaron a cabo en adultos sanos, uno en adultos varones con sobrepeso (Hall *et al.*, 2012) y otro en pacientes con SM (Hartvigsen *et al.*, 2014)

Hall *et al.* (2012), Vitaglione *et al.* (2009), Vuksan *et al.* (2010), Ekström *et al.* (2013), Hartvigsen *et al.* (2014), Yuan *et al.* (2014) y Gonzalez-Anton *et al.* (2015b) utilizaron VAS para la evaluación del apetito, Weickert *et al.* (2006), utilizaron la escala de Holt (Holt *et al.*, 1995), mientras que Ellis *et al.* (1981) utilizaron la escala de Haber (Haber *et al.*, 1977). Cinco de los nueve artículos calcularon la IE después de un almuerzo estándar proporcionado *ad libitum* (Vitaglione *et al.*, 2009; Hartvigsen *et al.*, 2014; Yuan *et al.*, 2014; Gonzalez-Anton *et al.*, 2015b).

Vitaglione *et al.* (2009) compararon el efecto saciante de un pan de trigo blanco enriquecido con β -glucano (3%), comparado con un pan de trigo blanco. Los resultados se dividieron por tiempo desde el principio de la intervención hasta los 60 min (AUC_{60}) y desde los 60 min (AUC_{60-180}). No hubo diferencias en los primeros 60 min, sin embargo, en el AUC_{60-180} se observó una reducción de la sensación de hambre del 49%, así como un incremento de la plenitud, saciedad y de la IE del 25%, 55% y 19% respectivamente, tras consumo del pan con β -glucano respecto al pan blanco. Por otro lado, las concentraciones plasmáticas de glucosa fueron inferiores a los 180 min de la intervención con el pan enriquecido con β -glucano, pero no hubo diferencias en la respuesta postprandial de insulina. Finalmente, el AUC_{60-180} de las concentraciones plasmáticas de ghrelina fue un 23% menor y el AUC_{0-180} del PYY un 16% mayor tras el consumo del pan con β -glucano comparado con el pan blanco.

Hartvigsen *et al.* (2014) compararon las sensaciones relacionadas con el apetito tras la ingesta de raciones de pan de trigo blanco con 24% de arabinosilano, pan de trigo blanco con 13,3% de β -glucano y 1,2% de arabinosilano, y pan con harina de centeno (49%), rico en arabinosilano y β -

glucano, y pan de trigo blanco como control, que proporcionaban 50 g de hidratos de carbono disponibles, respectivamente. Los tres panes suplementados con fibra, indujeron una mayor sensación de saciedad postprandial, menor hambre y menor consumo prospectivo (AUC) que el control, aunque no hubo diferencias en la IE. La respuesta glucémica postprandial fue significativamente menor tras el consumo del pan con β -glucano, que tras el pan de trigo blanco, mientras que la respuesta postprandial de insulina y GIP fueron significativamente mayores tras el pan con arabinoxilano, de trigo blanco y con β -glucano que tras ingerir el pan con harina de centeno (49%). Además, al inicio del periodo postprandial (0-120 min), la secreción de GIP fue menor tras la ingesta de pan con β -glucano, que tras el control. La secreción de ghrelina fue menor después del consumo de pan con arabinoxilano comparado con el pan de granos de centeno. Por otro lado, el pico máximo de GLP-1 fue mayor tras el pan con arabinoxilano que tras el pan con β -glucano y el pan con harina de centeno (49%), siendo éste último el que indujo la mayor respuesta de GLP-1 al final del periodo postprandial (240-270 min) comparado con el resto de panes. Recientemente, nuestro grupo de investigación ha publicado un trabajo que forma parte de esta Tesis Doctoral (Gonzalez-Anton *et al.*, 2015b), que muestra que el consumo de un pan preparado con harina procedente de varios cereales (trigo, espelta y avena), un 22% de frutas secas (pasas, albaricoques e higos), fibras (7% de maltodextrinas cruzadas procedentes de harina de trigo y de garbanzo) y proteínas (10-11% procedentes de gluten de trigo y de proteínas de trigo hidrolizadas), contribuye a controlar el apetito mediante una disminución de la sensación de hambre y el aumento de la plenitud comparado con un desayuno control isocalórico y con la misma cantidad de azúcares y grasa. Además, el consumo de este pan redujo la glucemia y la insulinemia de forma significativa comparado con el control, disminuyendo la secreción postprandial de ghrelina, GIP y GLP-1 y aumentando la de PP.

La adición de 10,5 g de salvado de trigo (fibra insoluble) o 10,6 g de salvado de avena (fibra soluble) por ración de pan, no produjo diferencias en la sensación de hambre comparado con el pan bajo en fibra, a pesar de que el pan con salvado de trigo disminuyó las respuestas postprandiales de PYY y de ghrelina (Weickert *et al.*, 2006). Recientemente, Yuan *et al.* (2014) determinaron el efecto saciante de dos panes blancos enriquecidos con fibra de fruta (216 g: 1,6% de fibra soluble y 8,8% de insoluble) o con FibreMaxTM (216 g: 3,5% de fibra soluble y 7,3% de insoluble), ambos comparados con pan de trigo blanco como control. Estos autores encontraron un efecto saciante leve (sólo en el min 30) tras la ingesta de FibreMaxTM respecto al pan control, pero sin diferencias

en los parámetros de hambre, plenitud, consumo prospectivo ni en la IE. Sin embargo, ambos panes enriquecidos produjeron una disminución de la glucemia postprandial comparados con el control.

Ellis *et al.* (1981) describieron que la adición de 50 g, 100 g y 150 g de goma guar por kg de pan, incorporado en sustitución de harina de trigo en un pan de trigo blanco, no produjo diferencias significativas en los parámetros de apetito postprandial ni entre los panes ni comparados con el pan control. El mayor efecto saciante correspondió al pan con 150 g/kg de goma guar, pero este pan resultó sensorialmente inaceptable para los voluntarios. Estos autores tampoco encontraron diferencias significativas en la respuesta postprandial de glucosa, entre los panes con goma guar y el control, excepto para el pan con 100 g/kg de goma guar en el min 30, que provocó menos concentraciones de glucosa que el control. Por otro lado, en el min 60, los niveles de insulina fueron significativamente menores tras consumir los panes con goma guar comparado con el pan control. Ekström *et al.* (2013), estudiaron cuatro panes de trigo blanco con un contenido de 24% de harina de maíz completo (con alto contenido en amilosa y fibra insoluble) sin y con 3%, 6%, 9% de goma guar de peso molecular medio, comparado con un pan de trigo blanco como control. Estos autores describen que la sustitución del 24% de la harina de trigo refinada con harina de maíz completa no modificó el apetito, ni las respuestas glucémicas comparando con el control, pero que todos los panes que contenían goma guar promocionaron una mayor sensación de plenitud que el control. Además, los dos panes con la mayor cantidad de goma guar indujeron a una menor sensación de hambre, mientras que el que contenía la mayor cantidad de goma guar también disminuyó el consumo prospectivo comparado con el control. Por otro lado, la adición de goma guar de peso molecular medio también disminuyó la glucemia y la insulinemia postprandial comparado con el control, pero los panes enriquecidos con el 6% y el 9% de goma guar, obtuvieron resultados similares. Estos autores especulan que el 6% de goma guar de peso molecular medio es suficiente para afectar a las respuestas glucémicas y que mayores dosis no tienen causas mejores reducciones.

Hall *et al.* (2012) encontraron que la incorporación de 4% del alga *Ascophyllum nodosum* a 100 g de un pan integral no modifica los parámetros de saciedad y glucemia postprandial, ni en la IE durante las 24 h del día de la intervención, cuando se consume acompañando a un desayuno de huevos revueltos comparado con un pan integral sin el alga añadida. Sin embargo, observaron una

reducción de la IE del 16,4% en el almuerzo estándar *ad libitum* 4 h tras la intervención.

Vuksan *et al.* (2010) describieron que al añadir 7 g, 15 g y 24 g de *Salvia Hispanica L.* (Chia) a un pan de trigo blanco, comparándolo con un pan de trigo blanco, que también proporcionaba 50 g de hidratos de carbono biodisponibles, disminuyeron los parámetros de apetito a los 60 min tras el consumo del pan con la dosis más alta, a los 90 min tras los panes con dosis alta e intermedia y a los 120 min tras la ingesta de los tres panes experimentales. Sin embargo, al analizar las AUC no encontraron diferencias significativas. La reducción dosis-respuesta en la glucemia postprandial se observó en los tres panes, que disminuyeron el incremento de las AUC en un 21%, 28% y 41%, respectivamente. Además, describieron correlaciones significativas entre las concentraciones de glucosa y los parámetros de apetito.

PANES CON ÁCIDOS ORGÁNICOS AÑADIDOS

Cinco de los artículos seleccionados evaluaron el efecto de adicionar ácidos orgánicos al pan y estudiaron las propiedades saludables como el aumento de la saciedad y mejores respuestas de glucosa e insulina. Todos los estudios en este apartado se llevaron a cabo en adultos sanos y los ácidos orgánicos o sus sales correspondientes añadidas en diferentes dosis fueron: ácido láctico, 0,18 moles/kg peso seco (Liljeberg *et al.*, 1995) o 0,17 moles/kg de peso seco (Liljeberg y Björck, 1996); lactato de calcio, 0,19 moles/kg (Liljeberg *et al.*, 1995) y propionato sódico, 0,21 moles/kg y, 0,61 moles/kg (Liljeberg *et al.*, 1995), 0,56 moles/kg seco (Liljeberg y Björck, 1996) y masa madre rica en propionato elaborada con 3% de *starter Domani*, que aporta un contenido de 0,048 moles de propionato/kg (Darzi *et al.*, 2012). El ácido acético se añadió como vinagre proporcionando 18 mmoles, 23 mmoles y 28 mmoles de ácido acético en cada ración de pan suministrada (Ostman *et al.*, 2005) o 23 mmoles de ácido acético en cada comida (Hlebowicz *et al.*, 2008). La saciedad se evaluó cuatro veces con la escala de Haber *et al.* (1977) (Liljeberg y Björck, 1996; Liljeberg *et al.*, 1995; Ostman *et al.*, 2005; Hlebowicz *et al.*, 2008) y solo un estudio utilizó VAS (Darzi *et al.*, 2012). Darzi *et al.* (2012) fueron los únicos autores que determinaron la IE.

Liljeberg *et al.* (1995) evaluaron la posible influencia de los ácidos formados durante la fermentación de la masa madre y Liljeberg *et al.* (1995) junto a Liljeberg y Björck (1996) estudiaron el efecto de adicionar ácidos o sus correspondientes sales al pan y su efecto sobre el apetito en adultos sanos, empleando panes elaborados con 80% de harina integral de cebada y 20% de harina

de trigo blanco como control. El primer estudio evaluó el efecto del ácido láctico formado en la masa madre y panes a los que se adicionó ácido láctico, lactato cálcico y dos dosis diferentes de propionato sódico (21,3 g y 60,8 g peso seco) sobre la saciedad. Estos autores no encontraron diferencias entre el pan con ácido láctico y el control, siendo los dos panes con propionato sódico los que resultaron ser más saciantes a los 45 min de la ingesta comparados con el pan control. Sólo el pan con la dosis más alta indujo un aumento del AUC postprandial de la saciedad, pero éste resultó ser el peor valorado sensorialmente (Liljeberg *et al.*, 1995). En el segundo estudio, estos autores utilizaron un pan integral con cebada al que añadieron ácido láctico y propionato sódico. De forma similar al anterior estudio, encontraron una mayor saciedad para el pan con propionato sódico comparado con el control, y no encontraron diferencias entre el pan integral con ácido láctico y el pan integral control (Liljeberg y Björck, 1996). Ambos estudios coincidieron en una disminución significativa de niveles de glucosa e insulina al inicio del periodo postprandial (0-45 min) tras el consumo de pan con masa madre y los panes con ácido láctico o propionato sódico comparado con el control, pero sin diferencias al final del periodo postprandial. Estos efectos fueron más pronunciados en los panes con propionato que en los que contenían ácido láctico, y además, no encontraron efecto sobre la glucosa plasmática tras la ingesta de pan con lactato cálcico (Liljeberg *et al.*, 1995; Liljeberg y Björck, 1996). Darzi *et al.* (2012) no obtuvieron diferencias en los parámetros de apetito, en la IE ni en la glucemia e insulinemias postprandiales tras el consumo de un pan elaborado con masa madre rica en propionato, producida por el *starter Domani* al 3%, y pan de trigo blanco como control, incorporados como parte de un desayuno.

Ostman *et al.* (2005) describieron una relación lineal dosis-respuesta entre el ácido acético (18 g, 23 g y 28 g de vinagre blanco equivalente a 18 mmoles, 23 mmoles y 28 mmoles de ácido acético en cada ración de pan de trigo blanco, que contenían 50 g de hidratos de carbono biodisponibles) y los parámetros de apetito, aunque la saciedad sólo fue significativamente mayor tras el consumo del pan con mayor cantidad de ácido acético al compararlo con el pan blanco control. De forma similar, describen una relación inversa dosis-respuesta entre el nivel de ácido acético y las respuestas de glucosa e insulina, mientras que sólo la mayor cantidad de ácido acético podría disminuir significativamente los niveles de glucosa e insulina.

Finalmente, Hlebowicz *et al.* (2008), estudiaron el efecto de mantener la estructura botánica y la fibra dietética presente en productos panarios de trigo en combinación con vinagre sobre la

saciedad. Estos autores prepararon un pan de trigo completo, un pan integral elaborado con grano molturado de trigo y un pan de trigo blanco. Los tres panes evaluados contenían 28 g de vinagre de vino y proporcionaban 50 g de hidratos de carbono biodisponibles y fueron comparados con un pan de trigo blanco sin vinagre como control. Estos autores mostraron que la adición de vinagre al pan de trigo completo aumentaba significativamente la sensación de saciedad comparado con el resto de panes y no encontraron diferencias en los niveles de glucosa.

PANES ELABORADOS POR DIFERENTES TECNOLOGÍAS

Cuatro de los artículos seleccionados evaluaron los efectos de diferentes tecnologías utilizadas en alguno de los procesos de la elaboración de pan, como la extrusión, el empleo de diferentes volúmenes y uso de tamaños de granos diferentes para ver como afectaban a la respuesta de saciedad en adultos sanos. Dos de ellos investigaron si la extrusión o el molturado del grano modificaba la estructura del pan y por tanto la respuesta de saciedad (Johnson *et al.*, 2005; Isaksson *et al.*, 2009; 2011). Otro estudio se centró en cómo el volumen del pan ingerido afecta a la saciedad (Burton y Lightowler, 2006). La saciedad se evaluó utilizando VAS informatizadas (Isaksson *et al.*, 2009 y 2011), mientras que la escala de Holt (Holt *et al.*, 1995) la utilizaron Johnson *et al.* (2005) y Burton y Lightowler (2006). Además, Burton y Lightowler (2006) emplearon también el IS (Holt *et al.*, 1995). Únicamente Johnson *et al.* (2005) midieron la IE.

Isaksson *et al.* (2009) evaluaron el apetito durante 8 h en un estudio bifásico en el que a las 8:00 a.m. se proporcionaba un desayuno isocalórico que incluía pan con salvado de centeno (20% de grano entero, 13,6 g de salvado de centeno por ración), pan con harina centeno molturada hasta obtener un grano intermedio que contenía 5,6 g de salvado de centeno por ración, o pan de centeno con harina tamizada que no contenía salvado de centeno y se comparaba con un desayuno con pan de trigo blanco como control. Para que los panes fueran aceptados sensorialmente, la cantidad de centeno utilizada estaba limitada al 60% del total de harina para el pan de centeno con salvado y el 75% para el pan con harina molturada hasta un grano intermedio. Tras las primeras 4 h se determinaba el apetito postprandial, se les proporcionaba una comida estándar y se seguía midiendo el apetito durante 4 h más. Debido a que tras el proceso del refinado en el salvado de centeno se obtenían partículas más o menos grandes en el salvado de centeno, dependiendo del grado de extracción, y para evitar cualquier efecto derivado de la estructura y el tamaño de la partícula, el salvado de centeno se molturó hasta conseguir una harina muy fina, similar a los otros

dos panes experimentales, y que contuviera la misma cantidad de energía, y similares en proteínas, grasas e hidratos de carbono biodisponibles. Los resultados de este trabajo muestran que el desayuno que contenía pan con salvado de centeno produjo el mayor efecto saciante durante el período postprandial (4 h) que el pan con molturado intermedio y el de harina de centeno tamizada. Más allá de este resultado, los tres panes con centeno incrementaron la saciedad, disminuyeron la sensación de hambre y el consumo prospectivo comparado con el desayuno que contenía pan de trigo blanco. Posteriormente, no se obtuvieron diferencias significativas entre panes durante la tarde. La segunda parte del trabajo, consistió en un estudio dosis-respuesta para evaluar la capacidad saciante del salvado de centeno, evaluando los tres desayunos que incluían harina de centeno: con salvado (proporcionando 5 u 8 g de fibra dietética de centeno por ración, respectivamente), intermedio (proporcionando 5 u 8 g de fibra dietética de centeno por ración, respectivamente) y con harina de centeno (sin salvado), comparándolo con pan de trigo blanco, es decir: pan de centeno y salvado de centeno (8 g de fibra dietética); pan de centeno y salvado de centeno (5 g de fibra dietética); pan con harina de centeno molturada de grano intermedio (8 g de fibra dietética); y pan con harina de centeno molturada de grano intermedio (5 g de fibra dietética). Los resultados indicaron que los panes con centeno incrementaron de forma similar la saciedad postprandial incluso con los niveles de fibra más bajos comparados con el control, a pesar de las diferencias en la cantidad y la composición del centeno (Isaksson *et al.*, 2009). Posteriormente, Isaksson *et al.* (2011) investigaron el efecto de la estructura del grano en el apetito en un estudio similar, utilizando un pan de centeno con grano completo y pan de centeno con grano molturado comparado con pan de trigo blanco incluido en el desayuno. Al igual que en el trabajo anterior, estos autores no encontraron diferencias significativas en la sensación de hambre entre los panes preparados con centeno, y, en este caso, sólo el pan de centeno con grano completo redujo la sensación de hambre por la tarde comparado con el control. Por otro lado, Johnson *et al.* (2005) evaluaron la respuesta de apetito de un pan elaborado con harina de garbanzo y un pan con harina de garbanzo sometida a la tecnología de extrusión. Ambos panes no mostraron ninguna diferencia en la respuesta de saciedad comparado con el pan de trigo blanco utilizado como control. El pan con harina de garbanzo condujo a una reducción significativa de la respuesta glucémica a los 90 min comparado con el control, mientras que el pan con harina de garbanzo extrusionada lo hizo a los 120 min. La concentración de glucosa medida como AUC tendía (p valor = 0,087) a ser significativamente menor para el pan con harina de garbanzo respecto al control. La variación

postprandial de la insulina (AUC) y las concentraciones de insulina a los 60 min tras la ingesta de pan con harina de garbanzo, fueron significativamente mayores que tras el pan extrusionado y el pan de trigo blanco. Además, el IIn también fue mayor comparado con el control.

Finalmente, Burton y Lightowler (2006), evaluaron la influencia de la manipulación de la masa madre del pan de trigo blanco en el tiempo, dando lugar a diferentes volúmenes, que podrían afectar a la saciedad. Los volúmenes evaluados fueron: 1100 ml, 1700 ml, 2400 ml, 3000 ml y condujeron a una reducción del IG de 14, 28 y 62%, respectivamente. También se observó una mayor sensación de saciedad para los panes con menos volumen, que eran los más densos.

ESTUDIO 2. “ENSAYO CLÍNICO PARA LA EVALUACIÓN DE LA INFLUENCIA DE LA INGESTA DE CINCO TIPOS DE PANES DE COMPOSICIÓN Y PROCESOS DE ELABORACIÓN DIFERENTES Y CONSUMIDOS DE FORMA HABITUAL EN ESPAÑA, SOBRE EL HAMBRE, LA SACIEDAD Y LA PLENITUD, ASÍ COMO SOBRE LA RESPUESTA GLUCÉMICA E INSULINÉMICA POSTPRANDIAL EN ADULTOS SANOS (ANEXO II)”

CARACTERÍSTICAS DE LOS SUJETOS

Veintidós sujetos completaron los siete días de intervención de acuerdo al protocolo establecido. La **Tabla 7** resume las características de los sujetos al principio del estudio. La circunferencia de cintura, masa grasa, masa magra, masa libre de grasa, agua total, masa ósea y gasto metabólico basal se encontraban dentro de los valores de normalidad. Cinco de los veintidós sujetos seleccionados estaban sanos aunque presentaban sobrepeso: IMC > 25 (3 hombres/2 mujeres).

Tabla 7. Características demográficas y antropométricas de la población.

	Media±DE
Género (H/M)	(12/10)
Edad (años)	26±1
IMC (kg/m²)	23,8±0,5
Circunferencia de la cintura (cm)	76±2
Masa grasa (kg)	15,2±1,2
Masa magra (kg)	53,1±2,2
Masa libre de grasa (kg)	50,4±2,1
Agua total (kg)	37,2±1,5
Masa ósea (kg)	2,7±0,1
Gasto metabólico basal (kcal/día)	1594±59

Valores expresados como media±DE (n=22). DE, desviación estándar.

ÍNDICE GLUCÉMICO, CARGA GLUCÉMICA E ÍNDICE INSULINÉMICO

No se observaron diferencias significativas al calcular las AUC postprandiales de la glucosa y de la insulina para los diferentes panes ensayados (**Tabla 8**). Los IG de los panes evaluados fueron: 61 para el pan integral ecológico, 68 para el pan de Alfacar, 76 para la barra común, 78 para el pan precocido y 86 para el pan candeal, sin diferencias significativas entre ellos. Solamente el pan integral ecológico y el pan de Alfacar tuvieron un IG significativamente inferior a la glucosa (100) (**Tabla 9**). Por otro lado, la CG de todos los panes evaluados fue inferior a la glucosa, con un rango que osciló entre 9 del pan integral ecológico y 18 del pan candeal. La CG del pan de Alfacar fue similar a la del pan integral ecológico y también que a la del resto de panes blancos (**Tabla 9**). El IIn fue significativamente menor para todos los panes respecto a la glucosa, y similar entre ellos, con un rango de 68 a 73.

Tabla 8. AUC para la glucosa e insulina postprandial después de la ingesta de los cinco panes españoles evaluados en adultos sanos.

	Común	Precocido	Candeal	Alfacar	Ecológico
Glucosa AUC (mg/dl·min)	910±125	854±135	1133±127	886±125	828±125
Insulina AUC (mU/ml·min)	2020±247	1810±254	1955±248	1939±248	2190±248

Los resultados están expresados como media±DE (n=22). El MLG se utilizó para comparar los resultados ajustados por edad y género utilizando el test de Sidak para medias marginales. $p < 0,05$ ha sido considerado significativo. AUC, área bajo la curva; DE, desviación estándar; MLG, modelo lineal general.

Tabla 9. Índice glucémico, carga glucémica e índice insulinémico después de la ingesta de los cinco panes españoles evaluados en adultos sanos.

	Común	Precocido	Candeal	Alfacar	Ecológico
IG	76 (59/92)	74 (54/89)	86 (70/103)	68*(51/83)	61*(44/76)
CG	16 ^{b*} (12/18)	16 ^{b*} (11/18)	18 ^{b*} (15/22)	14 ^{ab*} (11/18)	9 ^{a*} (6/12)
IIn	68* (59/81)	68* (57/78)	69* (59/80)	70* (60/81)	73* (63/84)

Los resultados están expresados como media y el rango (n=22). El MLG se utilizó para comparar los panes evaluados y la glucosa ajustados por edad y género utilizando el test de Sidak para medias marginales. *Indica diferencias entre los panes y la glucosa como referencia (100 para el IG y IIn y 50 para la CG). Las diferentes letras indican diferencias significativas entre panes. $p < 0,05$ ha sido considerado significativo. IG, índice glucémico; CG, carga glucémica; IIn, índice insulinémico; MLG, modelo lineal general.

La **Figura 20** muestra la concentración plasmática postprandial de glucosa (**Figura 20, panel A**) e insulina (**Figura 20, panel B**), tras la ingesta de los panes evaluados y la solución de glucosa. En el **panel A**, se puede observar que la concentración plasmática de glucosa a los 15 y 30 min después de la ingesta de 50 g de glucosa fue significativamente superior comparado con el resto de los panes evaluados. Por otro lado, las concentraciones plasmáticas de glucosa fueron inferiores después de la ingesta de glucosa comparado con el pan precocido en el min 120 ($p = 0,021$) y comparado con todos los panes evaluados excepto la barra común en el min 180 (p valores desde $< 0,001$ hasta $0,047$). El **panel B**, nos muestra las curvas postprandiales de insulina después de la ingesta de los panes evaluados y la glucosa. Las concentraciones plasmáticas de insulina fueron mayores después del consumo de 50 g de glucosa comparado con todos los panes en los min 15, 30 y 45 (p valores desde $< 0,001$ hasta $0,016$). Además, esta diferencia se mantuvo para la barra común, el pan precocido y el pan de Alfacar en el min 60.

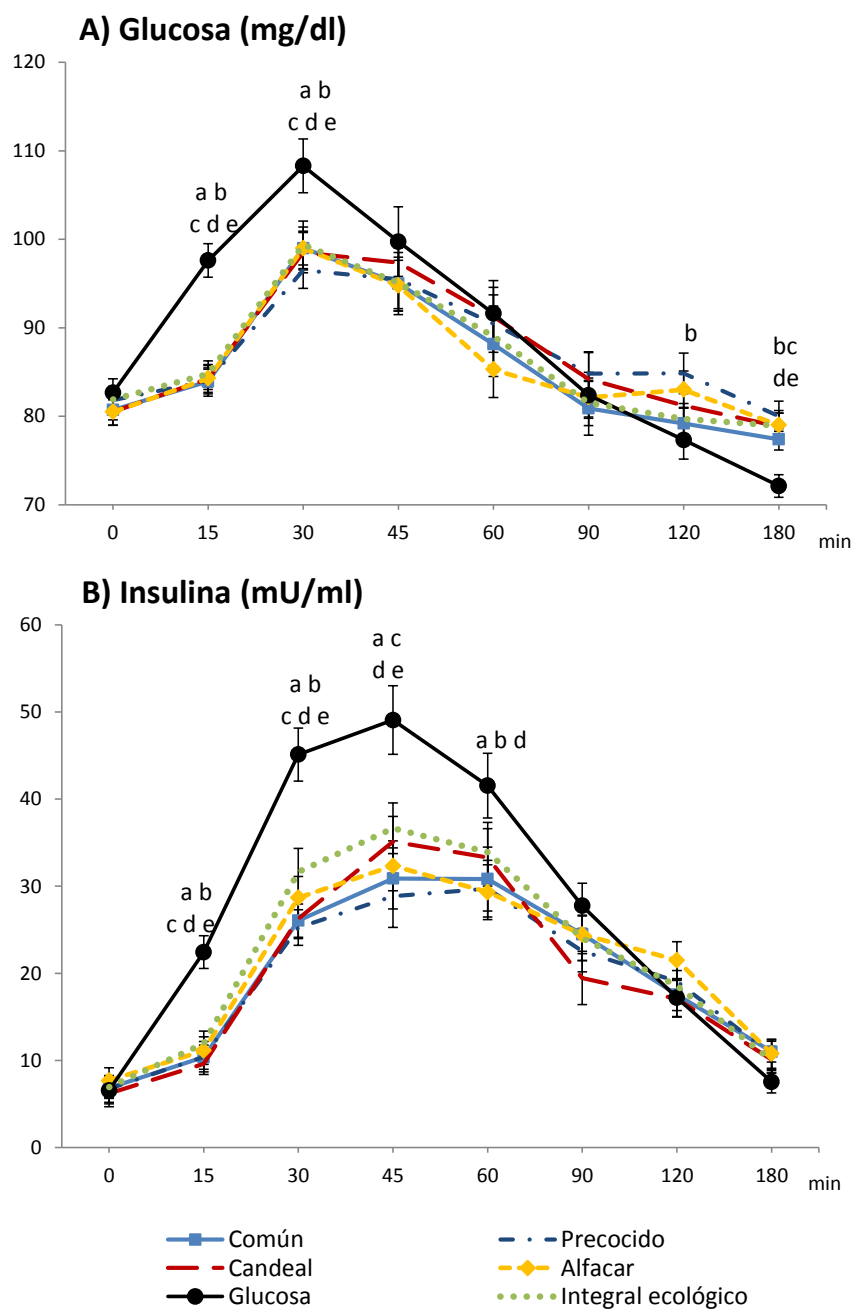


Figura 20. Concentraciones plasmáticas de glucosa e insulina. A) Glucosa (mg/dl); B) Insulina (mU/ml). Los valores se expresan como media \pm DE (n=20). a: indica diferencias significativas entre la barra común y la glucosa; b: indica diferencias significativas entre el pan precocido y la glucosa; c: indica diferencias entre el pan de Alfacar y la glucosa; d: indica diferencias significativas entre el pan candeal y la glucosa; e: indica diferencias significativas entre el pan integral ecológico y la glucosa. $p < 0,05$ ha sido considerado significativo. DE, desviación estándar.

CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS POSTPRANDIALES DE HORMONAS GASTROINTESTINALES

Las concentraciones plasmáticas postprandiales de las hormonas gastrointestinales involucradas en el control del apetito se muestran en la **Figura 21** y la **Tabla 10**. En la **Figura 21**, el **panel A** muestra la disminución postprandial de ghrelina que fue más pronunciada tras la ingesta de glucosa que tras los diferentes panes evaluados. La secreción postprandial de GLP-1 (**Figura 21, panel B**), fue significativamente mayor a los 15 y 30 min tras la ingesta de glucosa comparado con el resto de panes (p desde $< 0,001$ hasta $p = 0,037$), y estas diferencias se mantuvieron significativas en el min 45 entre la glucosa, la barra común y el pan precocido ($p = 0,003$ y $p = 0,045$, respectivamente). El GLP-1 alcanzó el pico máximo a los 30 min tras la ingesta de glucosa y del pan integral ecológico, 45 min después del pan candeal y 60 min tras la ingesta de la barra común, el pan precocido y el pan de Alfacar (**Figura 21, panel B**). El **panel C** muestra que la secreción postprandial de GIP más temprana tuvo lugar después de la ingesta de glucosa comparada con todos los panes en el min 15 ($p < 0,001$) alcanzando el máximo valor en el min 30 y disminuyendo también antes que después de ingerir el resto de panes evaluados. La secreción postprandial de PP (**Figura 21, panel D**) alcanzó su pico máximo en el min 15 después de la ingesta de los 50 g de glucosa y de los panes evaluados (p valores desde $< 0,001$ hasta $0,019$) (**Figura 21, panel D**). Además, la secreción de PP fue mayor tras la ingesta de todos los panes blancos en el min 15, comparado con la glucosa (p valores desde $< 0,001$ hasta $0,019$) (**Figura 21, panel D**).

Se puede observar como el pan integral ecológico condujo a una mayor concentración del GIP AUC comparado con la barra común y el pan precocido, mientras que la concentración de PP AUC fue mayor sólo tras la ingesta del pan integral ecológico que tras el pan precocido. No se encontraron diferencias en la ghrelina, GLP-1 y PYY entre los panes evaluados (**Tabla 10**).

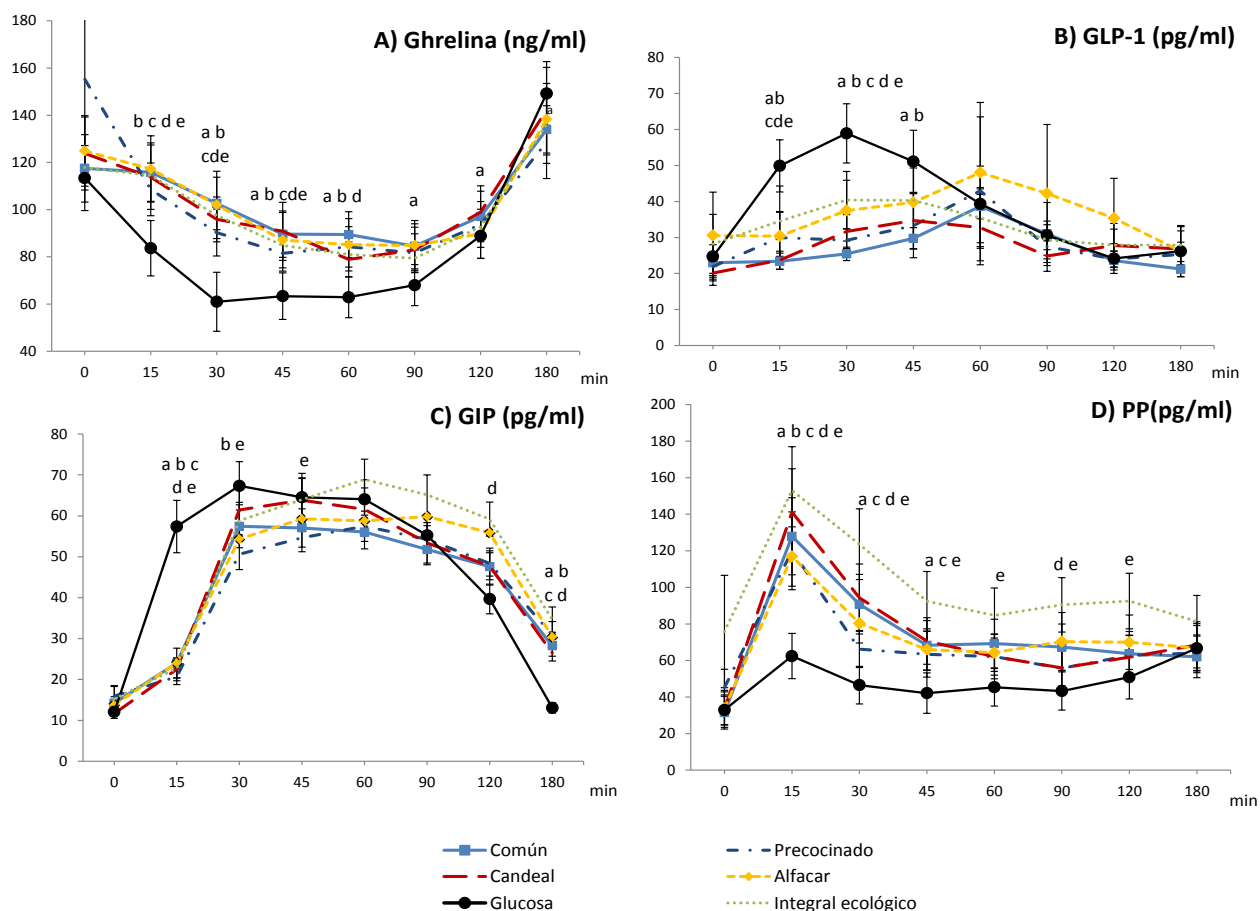


Figura 21. Concentraciones plasmáticas postprandiales de hormonas gastrointestinales. A) Ghrelina (ng/ml); B) GLP-1 (pg/ml); C) GIP (pg/ml); D) PP (pg/ml). Los valores se expresan como media±DE (n=20). $p < 0,05$ ha sido considerado significativo. El MLG se utilizó para comparar los diferentes panes estudiados con la glucosa, ajustado por edad u género usando el test de Sidak para las medias marginales. a: indica diferencias significativas entre la barra común y la glucosa; b: indica diferencias significativas entre el pan precocinado y la glucosa; c: indica diferencias entre el pan de Alfacar y la glucosa; d: indica diferencias significativas entre el pan candeal y la glucosa; e: indica diferencias significativas entre el pan integral ecológico y la glucosa. GIP, péptido gastrointestinal insulínico; GLP-1, péptido 1 análogo del glucagón; MLG, modelo lineal general; PP, polipéptido pancreático; PYY, péptido YY. DE, desviación estándar.

Tabla 10. Concentraciones plasmáticas de hormonas gastrointestinales (AUC) después de la ingesta de los cinco panes españoles evaluados en adultos sanos.

	Común	Precocido	Candeal	Alfacar	Integral ecológico	Glucosa
	Media±DE	Media±DE	Media±DE	Media±DE	Media±DE	Media±DE
Ghrelin (pg/ml·min)	-3844±1098	-3487±780	-4351±798	-4842±737	-4768±1013	-5338±632
GIP (pg/ml·min)	5367±480 ^a	5272±424 ^a	6131±463 ^{ab}	6339±510 ^{ab}	6833±578 ^b	6072±489
GLP-1 (pg/ml·min)	1459±524	1675±793	1492±409	1758±394	1418±395	2202±287
PP (pg/ml·min)	8338±1606 ^{ab*}	6385±1269 ^a	8272±1576 ^{ab*}	7940±1236 ^{ab*}	1138 ±2438 ^{b*}	3659±848
PYY (pg/ml·min)	1341±1290	2275±1686	1743±810	1813±810	1592±606	789±199

Los resultados están expresados como media±DE (n=22). Los valores negativos indican un descenso postprandial (respuesta negativa). El MLG se utilizó para comparar los diferentes panes estudiados con la glucosa, ajustado por edad u género usando el test de Sidak para las medias marginales. *Indica diferencias *versus* glucosa. Las diferentes letras en superíndice indican diferencias significativas entre los panes. $p < 0,05$ se consideró significativo. AUC, área bajo la curva; DE, desviación estándar; GIP, péptido gastrointestinal insulínico; GLP-1, péptido 1 análogo del glucagón; MLG, modelo lineal general; PP, polipéptido pancreático; PYY, péptido YY.

EVALUACIÓN DEL APETITO Y ACEPTACIÓN SENSORIAL

Los parámetros de apetito: hambre, saciedad, plenitud, consumo prospectivo, parámetro apetito compuesto (PAC), medidos como AUC fueron similares tras la ingesta de todos los panes. Además, el deseo de comer diferentes sabores también obtuvo resultados similares. Todos los sujetos comieron una cantidad similar de kcal durante las 24 h anteriores a la intervención. Tampoco hubo diferencias significativas para la IE *ad libitum* 4 h después de la intervención con los panes ni en la densidad de kcal consumidas durante el día de la intervención con los cinco tipos de panes diferentes (**Tabla 11**).

Al analizar los resultados de aceptación sensorial, en el parámetro de la apariencia visual, no hubo diferencias entre los panes. En cuanto el sabor y la palatabilidad, no hubo diferencias entre los panes blancos, mientras que el pan integral ecológico obtuvo la menor puntuación. Finalmente, se observó que la barra común y el pan candeal fueron mejor puntuados de forma significativa para el olor que el pan precocido y el pan de Alfacar, obteniendo de nuevo la peor puntuación el pan integral ecológico (**Figura 22; Tabla 11**).

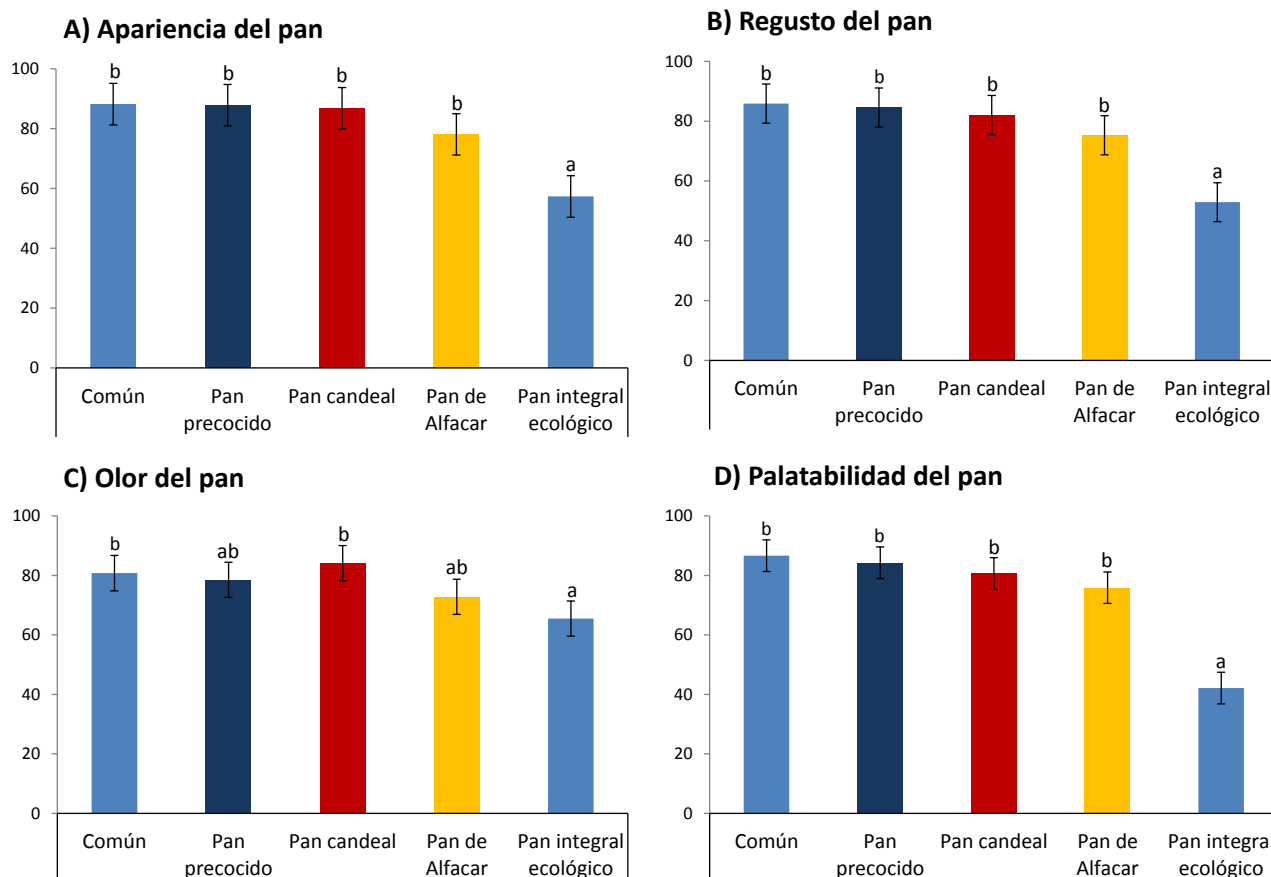


Figura 22. Características sensoriales de los panes evaluados. A) Apariencia del pan; B) Regusto del pan; C) Olor del pan; D) Palatabilidad del pan. Los resultados están expresados como media \pm DE. $p < 0,05$ ha sido considerado significativo. a: indica diferencias significativas entre la barra común y la glucosa; b: indica diferencias significativas entre el pan precocido y la glucosa; c: indica diferencias entre el pan de Alfacar y la glucosa; d: indica diferencias significativas entre el pan candeal y la glucosa; e: indica diferencias significativas entre el pan integral ecológico y la glucosa. DE, desviación estándar; GIP, péptido gastrointestinal insulínico; GLP-1, péptido 1 análogo del glucagón; MLG, modelo lineal general; PP, polipéptido pancreático; PYY, péptido YY.

Tabla 11. Parámetros de apetito postprandial (AUC), ingesta de energía del día anterior a la intervención (24 h antes), IE en el almuerzo *ad libitum*, y IE el día de la intervención (24 h después), y aceptación sensorial de los cinco panes españoles evaluados en adultos sanos.

	Común	Precocido	Candeal	Alfacar	Integral ecológico
	Media ± DE	Media ± DE	Media ± DE	Media ± DE	Media ± DE
Hambre (cm·min)	6787 ± 822	6216±815	6336±903	6687±887	7169±904
Saciedad (cm·min)	7220 ± 891	7022±863	6836±891	6631±838	7693±951
Plenitud (cm·min)	7209 ±943	7133±878	7396±858	6527±853	7942±938
CP (cm·min)	6089±743	5539±746	6121±804	6690±806	7112±806
PAC (cm·min)	6757±846	6418±790	6551±848	6553±836	7441±875
Deseo de comer dulce (cm·min)	6556±7118	5999±1276	5663±1114	5335±1190	5992±1128
Deseo de comer salado (cm·min)	3546±904	4258±965	3799±769	5468±980	5332±909
Deseo de comer sabroso (cm·min)	3758±864	3964±957	4124±938	4788±874	4939±914
Deseo de comer grasa (cm·min)	1161±379	1543±529	1565±495	1424±398	2029±621
Ingesta 24 h antes (kcal)*	2174±142	2909±734	2173±174	2138±139	2171±138
IE <i>ad libitum</i> (kcal)*	851±41	811±47	853±55	808±55	839±47
Ingesta 24 h después (kcal)***	1987±125	2014±112	1893±117	1884±113	1977±113
Apariencia visual	12±3a	12±3a	13±3a	22±5	43±7b
Olor	19±4a	22±4ab	16±4a	27±5ab	35±6b
Regusto	14±3a	15±4a	18±4a	25±4a	47±7b
Palatabilidad	13±3a	16±4a	19±5a	24±4a	58±6b

Los valores están expresados como la media±DE (n = 22). El MLG se utilizó para comparar los diferentes panes evaluados ajustados por edad y género usando el test de Sidak para las medias marginales. No se encontraron diferencias significativas ($p < 0,05$). *Ingesta de energía 24 h antes del día de la intervención (kcal). **Ingesta de energía *ad libitum* en el almuerzo después de 4 h de ingerir los panes. ***Ingesta de energía durante las 24 h del día de la intervención. AUC, área bajo la curva; DE, desviación estándar; CP, consumo prospectivo; PAC, parámetro de apetito compuesto; MLG, modelo lineal general.

CORRELACIONES ENTRE ÍNDICE GLUCÉMICO, CARGA GLUCÉMICA E ÍNDICE INSULINÉMICO, HORMONAS GASTROINTESTINALES, INGESTA DE ENERGÍA *AD LIBITUM* Y PARÁMETROS DE APETITO

La **Tabla 12** muestra las correlaciones entre las variables IG, CG, IIn con la IE *ad libitum*, los parámetros de apetito y las AUC de las hormonas gastrointestinales. Observamos una relación significativa positiva entre el IG y la CG con las variaciones postprandiales de saciedad y la plenitud (AUC). La CG y la IIn se asociaron con la IE. También se asoció positivamente una variación postprandial AUC del GLP-1 con el IG, el CG y el IIn, las AUC del GIP y del PYY con el IIn, mientras que el AUC del PP estuvo inversamente relacionado con la CG (**Tabla 12**). Sin embargo, no hubo correlaciones significativas entre las hormonas GLP-1, GIP y PP con las AUC y los parámetros de apetito. Solamente la concentración postprandial del PYY se asoció positivamente con la disminución de la sensación de hambre ($r = 0,28$; $p = 0,035$).

Tabla 12. Correlaciones globales entre índice glucémico, carga glucémica e índice insulinémico con la IE *ad libitum*, parámetros de apetito y las AUC de las hormonas gastrointestinales después de consumir los cinco panes evaluados con los datos obtenidos por el modelo lineal general.

	IG	CG	Iln
IE	0,01	0,12**	0,13*
Hambre (negativo)	0,03	0,04	-0,03
Saciedad	0,16*	0,25	0,03
Plenitud	0,18*	0,30*	0,07
CP (negativo)	0,07	0,09	0,04
PAC	0,12	0,18	0,02
Ghrelina (negativo)	-0,07	0,06	-0,02
GLP-1	0,22**	0,18**	0,49***
GIP	-0,07	-0,03	0,15*
PP	-0,11	-0,25***	-0,04
PYY	0,14	-0,02	0,35***

Las correlaciones indicadas corresponden a valores del coeficiente de Pearson obtenidos con los datos globales por el MLG. Cada voluntario consumió los cinco panes y la solución de glucosa. Los asteriscos corresponden a datos significativos: * $p = 0,05$; ** $p = 0,01$; *** $p = 0,001$. Negativo indica una disminución postprandial de las variables. AUC, área bajo la curva; CG, carga glucémica; CP, consumo prospectivo; IE, ingesta energética; IG, índice glucémico; GIP, péptido gastrointestinal insulínico; GLP-1, Péptido 1 análogo del glucagón; MLG, modelo lineal general; PAC, parámetro de apetito compuesto PP, polipéptido pancreático; PYY, péptido YY.

ESTUDIO 3. “ENSAYO CLÍNICO PARA LA EVALUACIÓN DE LA INFLUENCIA DE LA INGESTA DE “PURAVITA BREAKFAST®” SOBRE EL HAMBRE, LA PLENITUD Y LA SACIEDAD POSTPRANDIAL EN ADULTOS SANOS, ASÍ COMO SOBRE LA RESPUESTA GLUCÉMICA E INSULINÉMICA EN ADULTOS SANOS (ANEXO III)”

CARACTERÍSTICAS DE LOS SUJETOS

Todos los voluntarios completaron los 4 días de intervención acordados en el protocolo. El IMC, masa grasa, agua total, masa ósea, metabolismo basal y el parámetro de bioimpedancia, se utilizaron para estimar la composición corporal y se mantuvieron dentro de los rangos de la normalidad (Gallagher *et al.*, 2000; WHO, 2014). También se determinaron las concentraciones plasmáticas de glucosa, insulina, triacilglicéridos, colesterol total, colesterol LDL y HDL y ácidos grasos no esterificados, que se encontraban dentro del rango de la normalidad (**Tabla 13**).

Tabla 13. Características demográficas, antropométricas y concentraciones plasmáticas de voluntarios adultos sanos

	Media ± DE
Género (H/M)	17/13
Edad (años)	2,5±1
IMC (kg/m ²)	23,3±0,5
Agua total (kg)	37,8±1,3
Masa ósea (kg)	2,7±0,1
Gasto metabólico basal (kcal/día)	1630±50
Bioimpedancia (ohms)	543±11
Glucosa (mmoles/l)	5,3±0,1
Insulina (mIU/l)	6,0±0,6
Triacilglicéridos (mmoles/l)	0,8±0,1
Colesterol total (mmoles/l)	3,5±0,1
HDL colesterol (mmoles/l)	1,5±0,1
LDL colesterol (mmoles/l)	1,7±0,1
Ácidos grasos no esterificados (mmoles/l)	0,4±0,0

Valores expresados como media±DE (n = 30). IMC, índice de masa corporal.

EVALUACIÓN DEL APETITO

La IE 4 h posteriores a la ingesta de los panes, así como las AUC de todas las variables utilizadas para evaluar el apetito, se muestran en la **Tabla 14**. No hubo diferencias en la cantidad de espaguetis consumidos después de la ingesta de los panes. Sin embargo, el modelo lineal general (MLG), indicó que la sensación de hambre postprandial y el consumo prospectivo disminuyeron (AUC negativa), tras consumir el desayuno experimental ($p = 0,06$ y $p = 0,02$, respectivamente) comparados con el desayuno control. Además, la PAC, como medida global de la saciedad, fue más alta después del desayuno experimental ($p = 0,04$). No se encontraron diferencias en las AUC de saciedad y plenitud después de la ingesta de los dos panes (**Tabla 14**).

Tabla 14. Ingesta de energía y puntuaciones VAS después de la ingesta del desayuno experimental y del desayuno control, expresado como AUC de las curvas postprandiales, en voluntarios adultos sanos.

	Desayuno experimental	Desayuno control
Ingesta 24 h antes (kcal) ²	2540±110	2460±90
Almuerzo consumido (kcal) ³	1000±50	1020±60
Ingesta 24 h después (kcal) ⁴	2180±120	2260±120
Hambre AUC, (m·min)	-5,9±0,7	-4,7±0,6
Saciedad AUC, (m·min)	6,8±0,8	5,9±0,7
Plenitud AUC, (m·min)	1,0±0,1	6,5±0,7
CP AUC, (m·min)	-5,3±0,6*	-4,4±0,6
PAC AUC, (m·min)	6,2±0,7*	5,2±0,6

Valores expresados como media±DE (n = 30). Cada voluntario consumió el desayuno experimental y el desayuno control dos veces. El AUC se calculó postprandialmente con los tiempos de las 4 h de intervención. Los valores negativos indican una disminución postprandial (respuesta negativa). El MLG se aplicó a las medidas individuales de los voluntarios para calcular los p -valores. *Diferentes respecto al control, $p < 0,05$. PAC, parámetro de apetito compuesto; CP, consumo prospectivo; MLG, modelo lineal general; VAS, escala visual analógica. ²Ingesta de energía 24 h antes del día de la intervención. ³Ingesta *ad libitum* 4 h después de la intervención. ⁴Ingesta de energía 24 h después de la intervención.

Al estudiar la evolución postprandial por tiempos de los parámetros de saciedad estudiados, se observa una ligera disminución de la sensación de hambre, mayor sensación de saciedad y plenitud, menor consumo prospectivo y la PAC es favorable también para el desayuno experimental (Figura 23). Sin embargo, sólo hubo diferencias significativas para el consumo prospectivo y para la PAC (Tabla 14).

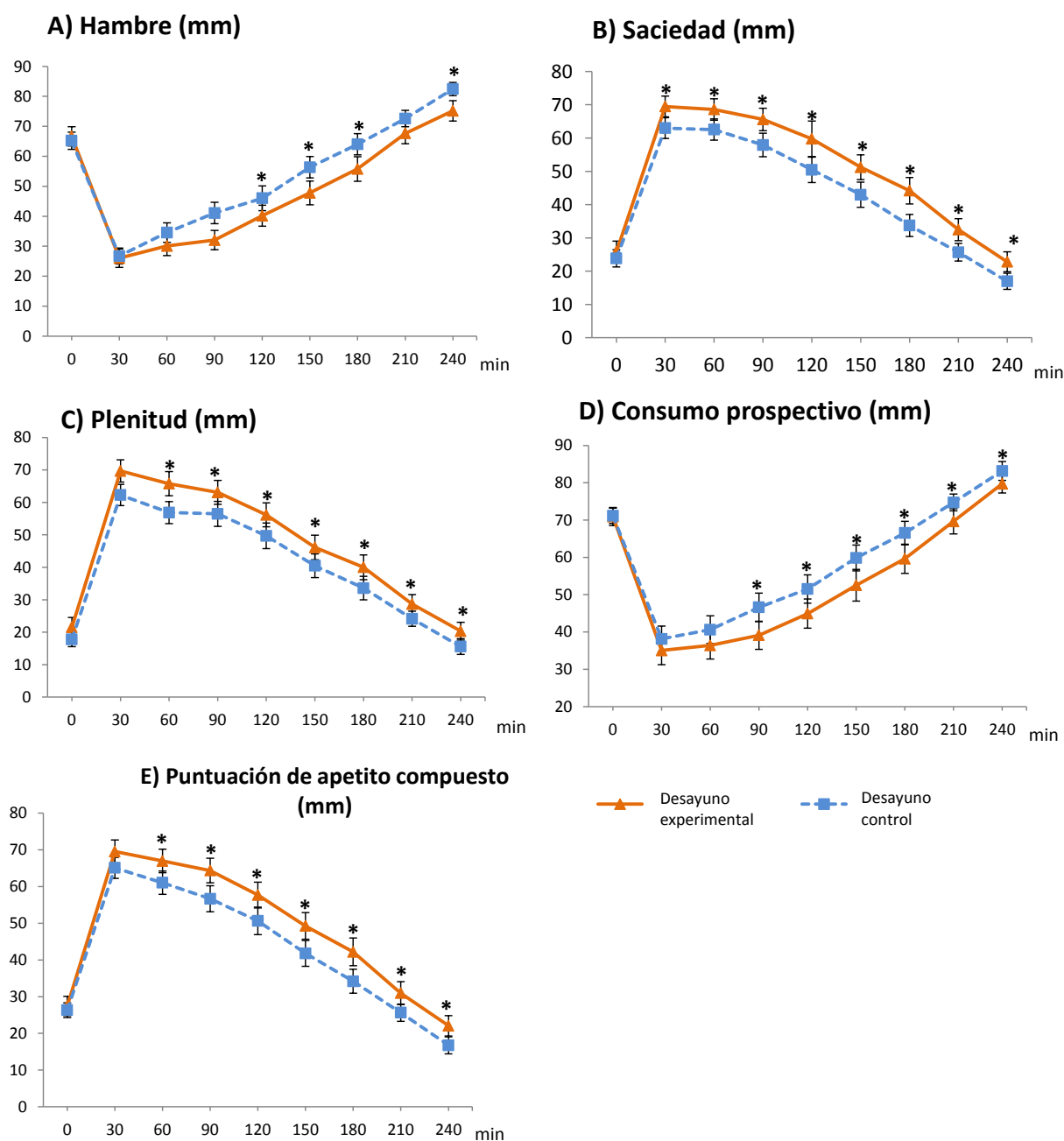


Figura 23. Evolución postprandial de los parámetros de saciedad estudiados. A) Hambre (mm); B) Saciedad (mm); C) Plenitud (mm); D) Consumo prospectivo (mm); E) Puntuación de apetito compuesto (mm).

A los 240 min tras el consumo de los dos panes, hubo correlaciones significativas entre la cantidad de almuerzo consumido, la sensación de hambre y el consumo prospectivo (**Tabla 15**). También en ese momento, la saciedad y la plenitud estuvieron inversamente relacionadas con la PAC (**Tabla 14**). Estas correlaciones las podemos observar en la **Tabla 14** y en la **Figura 24**. Las correlaciones son ligeramente más fuertes para el desayuno experimental que para el control.

Tabla 15. Correlaciones entre los parámetros de apetito a los 240 min tras haber consumido el desayuno experimental o el desayuno control y la ingesta de energía *ad libitum*.

	Global	Desayuno experimental	Desayuno control
Hambre	0,45**	0,30**	0,14*
Saciedad	-0,44**	0,30**	0,13*
Plenitud	-0,39**	0,19*	0,13*
CP	0,53**	0,30**	0,30*
PAC	-0,48**	0,29**	0,18**

Las correlaciones indicadas corresponden a valores del coeficiente de Pearson, r . Se calcularon usando todos los datos (global) y separado por el tipo del desayuno. Cada voluntario consumió el desayuno experimental y el desayuno control dos veces. * $p < 0,01$; ** $p < 0,01$. CP, consumo prospectivo; PAC, parámetro de apetito compuesto.

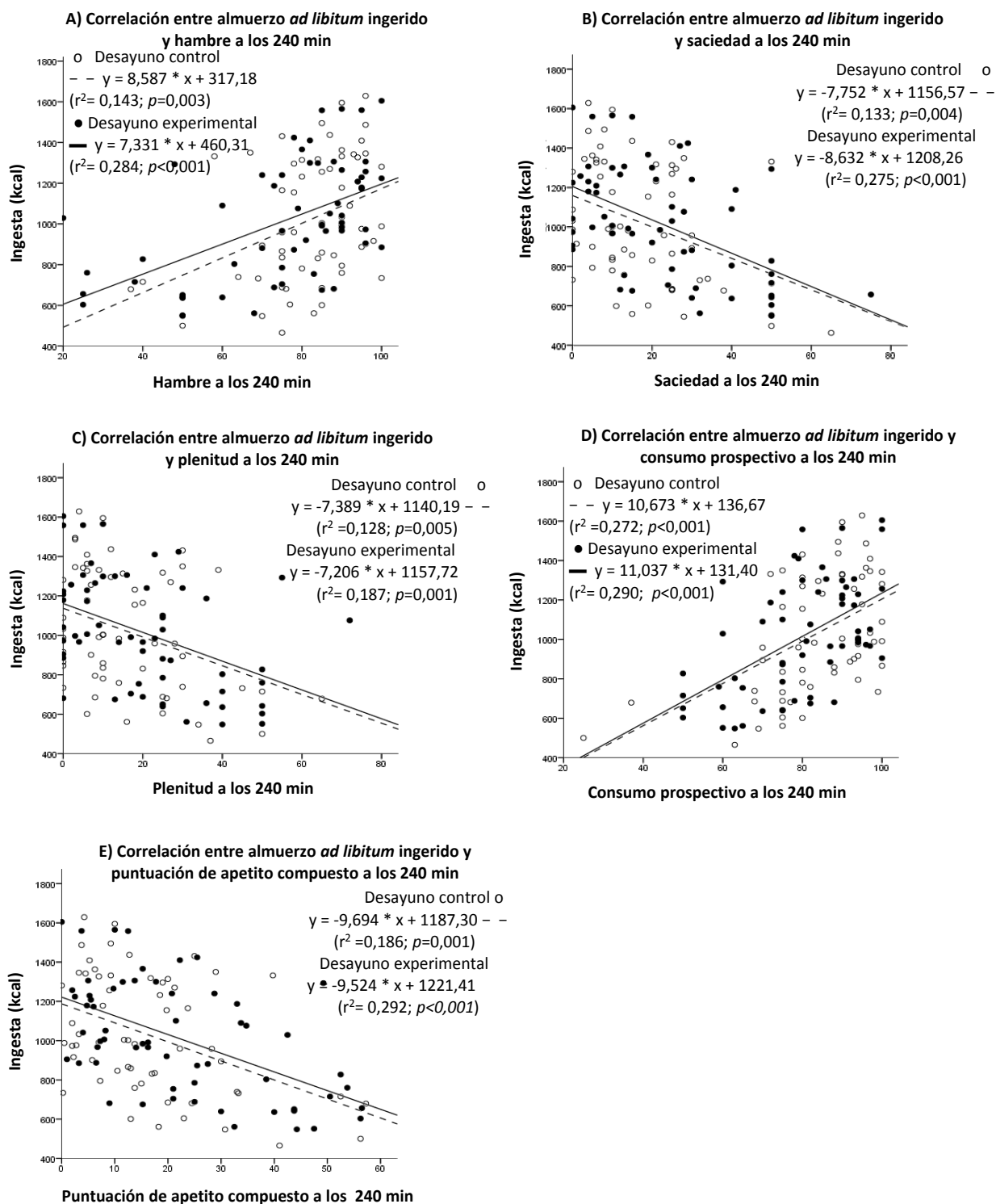


Figura 24. Correlación entre almuerzo *ad libitum* ingerido y los parámetros de saciedad estudiados a los 240 min después de la ingesta del desayuno experimental o del desayuno control. A) Correlación entre almuerzo *ad libitum* ingerido y hambre a los 240 min; B) Correlación entre almuerzo *ad libitum* ingerido y saciedad a los 240 min; C) Correlación entre almuerzo *ad libitum* ingerido y plenitud a los 240 min; D) Correlación entre almuerzo *ad libitum* ingerido y consumo prospectivo a los 240 min; E) Correlación entre almuerzo *ad libitum* ingerido y puntuación de apetito compuesto a los 240 min.

RESPUESTAS GLUCÉMICA, INSULÍNICA Y DE LAS HORMONAS GASTROINTESTINALES

Las concentraciones plasmáticas de glucosa e insulina tras la ingesta del desayuno experimental comparado con el control se pueden observar en la **Figura 25**. Podemos observar que desde el tiempo 0 al min 30 las respuestas de glucosa (**Figura 25, panel A**) e insulina (**Figura 25, panel B**), son muy similares tras la ingesta de los dos desayunos, y a partir del min 45 hasta el min 120, la respuesta glucémica e insulinémica después de la ingesta del desayuno experimental fueron significativamente inferiores respecto al control. En el min 180 no hay diferencias, mientras que a los 240 min las concentraciones plasmáticas de glucosa e insulina fueron significativamente inferiores tras el consumo del desayuno experimental. Las AUC de estas variables se muestran en la **Tabla 16**. Los sujetos que tuvieron una respuesta glucémica e insulinémica inferior tras ingerir el desayuno experimental que tras ingerir el control (**Figura 25, y Tabla 16**).

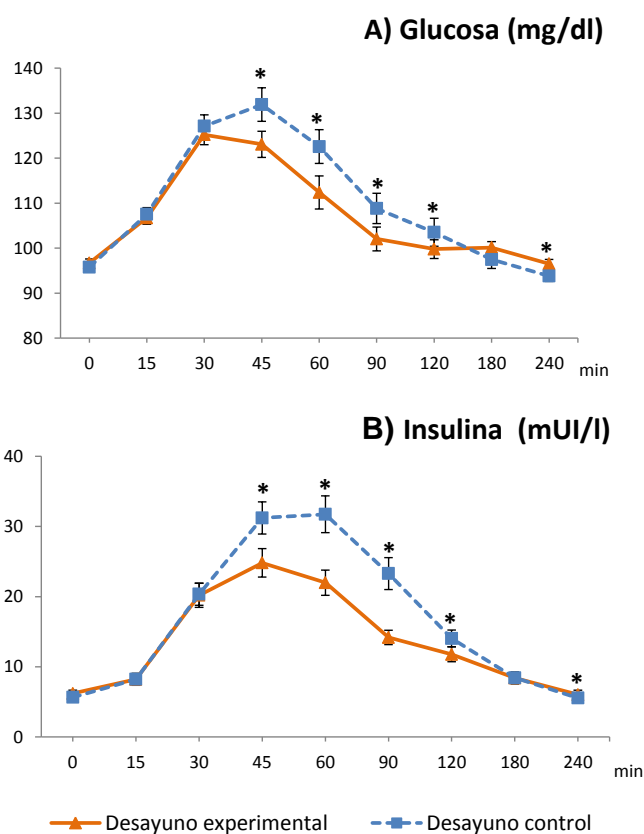


Figura 25. Concentraciones plasmáticas postprandiales de glucosa e insulina después de la ingesta del desayuno experimental y del desayuno control. A) Glucosa (mg/dl); B) Insulina (mUI/l).

Tabla 16. Concentraciones plasmáticas de glucosa, insulina y hormonas gastrointestinales (AUC).

	Desayuno experimental	Desayuno control
Glucosa AUC (mg/dl·min)	2,3±0,3**	3,1±0,4
Insulina AUC (mIU/l·min)	1,5±0,1***	2,3±0,2
Ghrelin AUC (pg/ml·min)	-4,1±0,6***	-7,9±0,9
GIP AUC (pg/ml·min)	6,0±0,5**	6,9±0,5
GLP-1 AUC (pg/ml·min)	1,0±0,3*	1,1±0,4
PP AUC (pg/ml·min)	9,4±1,6**	7,7±1,8
PYY AUC (pg/ml·min)	1,0±0,2	1,0±0,2
CCK AUC (µg/l·min)	4,9±0,8	4,3±0,9

Los valores están expresados como media±DE, (n=30). Cada voluntario consumió el desayuno experimental y el desayuno control dos veces. El AUC se calculó postprandialmente con los tiempos de las 4 h de intervención. Los valores negativos indican una disminución postprandial (respuesta negativa). El MLG se aplicó a las medidas individuales de los voluntarios para calcular los *p*-valores. Los asteriscos indican diferencias respecto al control: **p* < 0,05; ***p* < 0,01; *** *p* < 0,0001. CCK, colecistoquinina; GIP, péptido gastrointestinal insulínico; GLP-1, péptido 1 análogo del glucagón; MLG, modelo lineal general; PP, polipéptido pancreático; PYY, péptido YY.

La secreción postprandial de ghrelin (**Figura 26, panel A**) disminuyó (AUC), y tuvo una mejor respuesta después de la ingesta del desayuno experimental que del pan control, como se puede observar del min 30 al 120, determinado por una menor concentración plasmática postprandial (**Figura 26, panel A y Tabla 16**). Las concentraciones plasmáticas de GLP-1 (**Figura 26, panel B**) fueron inferiores en el min 45 después de la ingesta del desayuno experimental comparado con el control, pero más alto en el min 240 después de haberlo consumido (**Figura 26, panel B**). Además, la AUC del GLP-1 fue significativamente mejor después de la ingesta del pan control (**Tabla 16**). Después de la ingesta del desayuno experimental, la secreción postprandial de GIP (**Figura 26, panel C**) fue inferior del min 30 al 60, comparado con el control (**Figura 26, panel C**), con una AUC significativamente menor (**Tabla 16**). La AUC de la hormona PP y sus concentraciones plasmáticas a los 60, 90 y 120 min (**Figura 26, panel D**) fueron significativamente superiores cuando se había ingerido el desayuno experimental (**Figura 26, panel D, Tabla 16**).

Finalmente, la secreción de PYY y de CCK no mostró diferencias después de la ingesta de ninguno de los panes evaluados (Tabla 16).

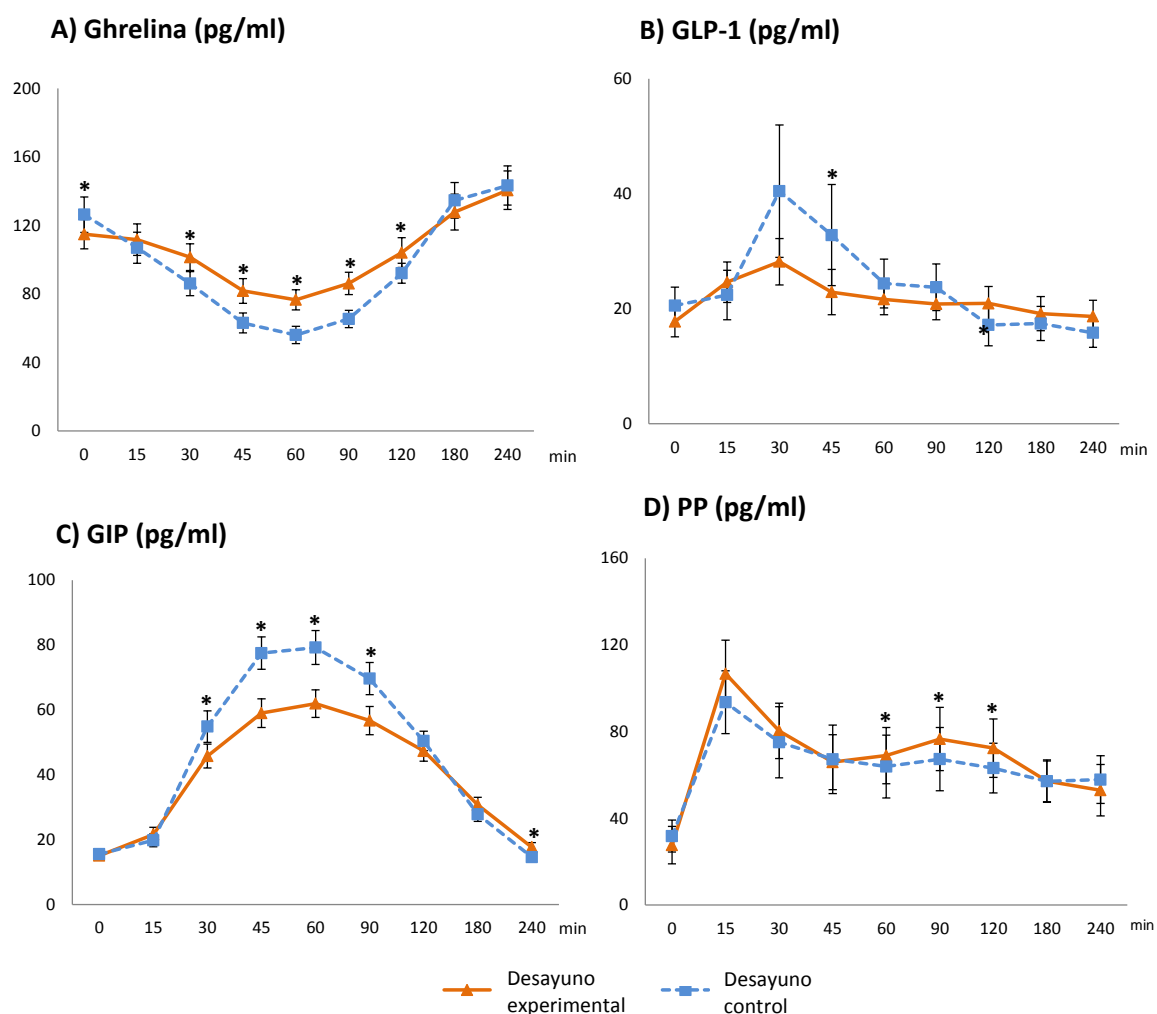


Figura 26. Concentraciones plasmáticas de hormonas gastrointestinales involucradas en el control del apetito tras la ingesta del desayuno experimental y del control. A) Ghrelina (pg/ml); B) GLP-1 (pg/ml); C) GIP (pg/ml); D) PP (pg/ml).

Se obtuvo una menor IE *ad libitum* del almuerzo y se asoció positivamente con una menor variación de la concentración plasmática de ghrelina y un mejor incremento de GIP, PP y CCK (AUC) (Tabla 17). La secreción postprandial de GLP-1 y de PYY no se asociaron con la IE. Además, se obtuvieron correlaciones entre todos los parámetros de apetito medidos inmediatamente antes de la ingesta del almuerzo *ad libitum*, y las AUC de las hormonas GIP, PP, PYY y CCK (Tabla 17). A pesar de que la AUC de la ghrelina no se asoció con los parámetros de apetito justo antes del almuerzo *ad libitum*, encontramos que la AUC de la ghrelina estaba correlacionada significativamente con la variación global de todos los parámetros de apetito: directamente con

la AUC de la sensación de hambre ($r = 0,25$, $p = 0,06$) e inversamente relacionado con la AUC de la saciedad ($r = 0,22$, $p = 0,02$) y la PAC ($r = -0,19$), $p = 0,04$).

Tabla 17. Correlaciones entre los parámetros de apetito a los 240 min después de la ingesta del pan experimental y el pan control, así como con la ingesta de energía *ad libitum*, con las AUC de las hormonas gastrointestinales obtenidas de los datos globales.

	Ghrelina	GLP-1	GIP	PP	PYY	CCK
IE	-0,21*	0,27	-0,54***	-0,34**	-0,02	-0,36**
Hambre	-0,12	-0,16	-0,27**	-0,37***	-0,24**	-0,19*
Saciedad	0,015	0,013	0,28**	0,38***	0,28*	0,27*
Plenitud	0,08	0,07	0,16**	0,28**	0,26*	0,20*
CP	-0,10	-0,12	-0,38***	-0,4***	-0,27**	-0,24
PAC	0,12	0,10	0,29**	0,38***	0,28*	0,24

Las correlaciones indicadas corresponden a valores del coeficiente de Pearson, r . Se calcularon usando todos los datos (global). Cada voluntario consumió el desayuno experimental y el desayuno control dos veces. Las AUC se calcularon de forma postprandial durante 4 h. Los asteriscos indican que las correlaciones son significativas * $p < 0,01$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$. CCK, colecistoquinina; CP, consumo prospectivo; GIP, péptido gastrointestinal insulínico; GLP-1, Péptido 1 análogo del glucagón; IE, ingesta de energía; PAC, puntuación de apetito compuesto; PP, polipéptido pancreático; PYY, péptido YY.

DISCUSIÓN

ESTUDIO 1. REVISIÓN SISTEMÁTICA PAN Y SACIEDAD (ANEXO I)

Los estudios incluidos en la revisión sistemática muestran que el efecto saciante de los panes de grano completo depende del origen de la harina, de la integridad del salvado y de la cantidad adicionada al pan. Se ha demostrado que el pan elaborado con altramuz al 40% mejora la saciedad y reduce la IE *ad libitum* en el almuerzo (Lee *et al.*, 2006 y Keogh *et al.*, 2011), mientras que cuando sólo incluye el 10% de altramuz no se observa ningún efecto (Hall *et al.*, 2005). La presencia de granos de trigo, centeno, triticale y avena induce una mayor sensación de plenitud y contribuye a disminuir la IE posterior en comparación con el pan blanco (Keogh *et al.*, 2011), mientras que el pan de trigo de grano completo incrementa la saciedad y la plenitud, y reduce la sensación de hambre y el consumo prospectivo sin afectar a la IE *ad libitum* (Kristensen *et al.*, 2010). Sin embargo, los dos últimos estudios no describen la cantidad de grano completo incluido en los panes. Además, la inclusión de 40-50% de salvado de centeno incrementa la saciedad cuando se compara con un desayuno que incluye pan blanco (Isaksson *et al.*, 2009; Isaksson *et al.*, 2011). Sin embargo, el pan con 50% de semillas de trigo sarraceno cocinado (Skrabanja *et al.*, 2001) y con 7,6% de harina de garbanzo o harina de garbanzo al 13,8% sometida al proceso de extrusión (Johnson *et al.*, 2005), no producen ningún cambio en el apetito.

Respecto a la presencia de fibra soluble, el pan con β -glucano (Vitaglione *et al.*, 2009), pan de centeno completo que contiene arabinosilano y β -glucano (Hartvigsen *et al.*, 2014), y el pan de centeno completo, rico en arabinosilano, β -glucano y fructano (Forsberg *et al.*, 2014) inducen mayor saciedad y plenitud y menor IE que el pan blanco. Por el contrario, Weickert *et al.* (2006) no encuentran ningún efecto saciante al añadir β -glucano. Por otro lado, la adición de goma guar de peso molecular medio (3-9%) contribuye a aumentar la sensación de plenitud de forma dosis-dependiente cuando se incorporaba a pan de trigo blanco, que además contiene harina de maíz de grano completo (Ekström *et al.*, 2013). Sin embargo, cuando se utiliza goma guar al 5%, 10% y 15% incorporado al pan blanco, sólo se encuentran estos efectos cuando se suplementa con la dosis más alta, lo cual resulta sensorialmente inaceptable (Ellis *et al.*, 1981). Por otro lado, la inclusión de fibra (fibra soluble procedente de frutas, salvado de avena y arroz, fibra de guisante, semillas de lino, maltodextrinas) y proteínas de distintos tipos (harina de trigo con alto contenido en gluten e hidrolizados proteicos) incrementa la saciedad y la plenitud y podrían contribuir a modificar la IE *ad*

libitum posterior (Holt *et al.*, 2006; Gonzalez-Anton *et al.*, 2015b).

En relación a la fibra insoluble, incluida sola o con cantidades moderadas de fibra soluble, la adición de salvado de trigo, harina de maíz de grano completo, fibra derivada de la fruta o FibreMaxTM no parecen tener un efecto beneficioso sobre el apetito (Weickert *et al.*, 2006; Holt *et al.*, 2006; Ekström *et al.*, 2013; Yuan *et al.*, 2014). Además, el consumo durante tres semanas de un pan de trigo completo no muestra tener ninguna diferencia en los parámetros de apetito ni en la IE comparado con el pan blanco control (Bodinhm *et al.*, 2011).

Finalmente, sólo un estudio muestra el efecto de la inclusión de pan de trigo blanco acompañando a una dieta hipocalórica, llegando a la conclusión de que su ingesta podría ser beneficiosa al afectar positivamente a la plenitud después de la comida (Loria-Kohen *et al.*, 2011), y podría ayudar a mejorar la adherencia a este tipo de dietas.

Una limitación importante a la hora de llegar a conclusiones respecto a los efectos del pan sobre la saciedad, es la diversidad de panes estudiados y la falta de información nutricional, principalmente acerca de la descripción de los ingredientes o de las cantidades adicionadas de forma más exacta, que omiten detalles importantes que podrían influir en los resultados. Concretamente, el estudio de Holt *et al.* (2006), que compara panes de grano completo con otros ingredientes diferentes añadidos, no describe dichos ingredientes. De este trabajo sólo conocemos que los panes están basados en harina de trigo completa y/o harinas de trigo con alto contenido en gluten y con ingredientes adicionales, como el salvado de trigo o garbanzo, salvado de avena o de arroz, germen de trigo, semillas de lino, o jarabe de maíz alto en fructosa. Además, en dicho estudio, los panes se sirvieron como raciones isocalóricas de 238 kcal, pero conteniendo cantidades variables de macronutrientes y fibra, sin tener en cuenta el efecto saciante de la fibra, proteínas y grasa. Esta puede ser la razón por la que hay un amplio rango de respuestas de los diferentes panes estudiados. De forma similar, Keogh *et al.* (2011), no consideraron que el pan de semillas y harina completa de altramuz evaluado, también contiene harina de centeno y otros ingredientes (trigo, centeno, soja, leche, triticale, avena y cebada). Por otro lado, Yuan *et al.*, (2014), deciden unificar los panes a estudiar según el tamaño de ración en vez de por la cantidad de hidratos de carbono biodisponibles. Por tanto, el pan de trigo blanco enriquecido en fibra contiene menos densidad calórica que el control, lo que podría ser la causa de la ausencia de diferencias en la saciedad

postprandial. Otra limitación a tener en cuenta en la mayoría de estos estudios, es la confianza depositada en la información nutricional proporcionada por los fabricantes para calcular los hidratos de carbono biodisponibles, que de forma habitual se calcula como los hidratos de carbono totales menos la fibra dietética. Por lo tanto, se precisan más ensayos clínicos aleatorizados, descritos según las normas CONSORT para poder llegar a conclusiones finales, ya que la mayoría de los estudios incluidos en la revisión no son de calidad elevada.

Forsberg *et al.* (2014) evalúan como el pan con harina de centeno completa crujiente influye positivamente en las sensaciones de hambre y en el consumo prospectivo comparándolo con pan blanco. En este caso, los autores describen una interacción entre el pan y el orden en el que se administraban a los voluntarios, lo que nos indica que la sensación postprandial de hambre se vio afectada por el orden de ingesta de los panes, independientemente del desayuno consumido. Por otro lado, la cantidad de pan evaluado también influye en los resultados, ya que cuando la cantidad de calorías consumidas en el desayuno era menor, los resultados son más consistentes que cuando la cantidad de calorías es mayor, similar a lo que podría ser considerado como un desayuno normal (Forsberg *et al.*, 2014). Estos autores especulan que la mayor saciedad originada tras la ingesta de un desayuno más abundante, independientemente del desayuno que se haya tomado, ocasiona esta falta de consistencia de los resultados y enmascara las diferencias entre los distintos panes evaluados. Por tanto, aunque parece estar claro que la inclusión de harinas de trigo completo y harinas de centeno o semillas y ciertos tipos de fibra afectan positivamente a la saciedad y a la plenitud, se necesitan estudios bien diseñados de acuerdo a protocolos estandarizados para poder confirmar estos datos.

En el estudio llevado a cabo por Breen *et al.* (2013) en pacientes con DM2, no se encuentran diferencias significativas en los parámetros de apetito evaluados tras el consumo de pan integral, pan de trigo completo o pan de calabaza. Este estudio no indica la cantidad de granos completos incluidos en los panes, por lo que la conclusión puede resultar ambigua. Además, es importante tener en cuenta que este tipo de pacientes tienen el metabolismo de los hidratos de carbono alterado, y podrían tener afectados también los mecanismos de control de ingesta, por lo que los datos deberían ser analizados desde otra perspectiva.

En relación al uso de otros ingredientes en la elaboración de pan, se ha descrito un efecto

nulo de la incorporación de *Ascophyllum nodosum* (Hall *et al.*, 2012), mientras que la adición de *Salvia Hispanica L.* mejora los parámetros de apetito (Vuksan *et al.*, 2010). Por lo tanto, en este campo se precisan más estudios que confirmen y corroboren si la incorporación de estos ingredientes al pan influye positivamente sobre la saciedad.

Algunos estudios han propuesto que la adición de ácidos orgánicos podría retrasar el vaciado gástrico, y por tanto, podría ser beneficioso para incrementar la sensación de saciedad. Sin embargo, este efecto depende del ácido adicionado y de la dosis, puesto que dosis bajas (0,048 moles/kg de pan) de propionato no producen ningún efecto (Darzi *et al.*, 2012), mientras que Liljeberg y Björk (1996) describen que se necesita al menos 0,56 moles/kg peso seco de propionato para que se produzca un efecto significativo. Sin embargo, el problema es que estas dosis grandes afectan a las propiedades hedónicas de los panes que resultan sensorialmente inaceptables. De forma similar, el efecto del ácido acético depende de la cantidad administrada. Dosis iguales o menores de 23 mmoles por 50 g de hidratos de carbono biodisponibles no producen ningún efecto (Ostman *et al.*, 2005; Hlebowicz *et al.*, 2008), mientras que 28 mmoles influyen positivamente en la saciedad postprandial (Ostman *et al.*, 2005). Otro ácido empleado es el ácido láctico, que con dosis de 0,18 moles/kg tampoco tiene efectos sobre la saciedad (Liljeberg *et al.*, 1995; Liljeberg y Björk, 1996).

Algunos estudios han descrito un efecto positivo de la densidad del pan y del grado de molturación de la harina sobre la saciedad. Burton y Lightowler (2006), confirman una relación directa y positiva entre la densidad del pan y su efecto saciante, aunque estos autores aseguran que muchos sujetos no estaban satisfechos con la textura excesivamente densa del pan, y este hecho podría haber influido en la puntuación de los parámetros de apetito. Estos estudios evaluaron la saciedad y la plenitud como objetivo secundario en un estudio cuyo principal objetivo era la evaluación del IG de los panes, por lo que se llevaron a cabo con unas raciones de pan que proporcionaban 50 g de hidratos de carbono biodisponibles (Brouns *et al.*, 2005), y además dichas raciones aportaban diferentes contenidos de energía y fibra, que estos son factores que influyen potencialmente en la saciedad, por lo que resulta muy difícil poder extraer conclusiones de estos trabajos.

Por otro lado, Johnson *et al.* (2005), evaluaron la respuesta de saciedad de un pan elaborado

con harina de garbanzo y un pan elaborado con harina de garbanzo sometido al proceso tecnológico de extrusionado sin obtener ninguna diferencia entre ellos. Isaksson *et al.* (2011), estudiaron que una menor molturación de los granos induce un mayor efecto postprandial en la saciedad comparado con la harina de centeno molturada hasta un grado más fino. Sin embargo, no se encontraron diferencias al comparar el pan elaborado con granos completos de centeno y el pan con granos molturados (Isaksson *et al.*, 2011). Por tanto, se necesitan más ensayos controlados y aleatorizados que aclaren el efecto real de los procesos de molturación sobre las sensaciones de apetito.

Como objetivos secundarios de esta revisión sistemática se han analizado las respuestas glucémicas tras la ingesta de distintos tipos de panes. Estos resultados son más consistentes, puesto que hay más estudios que avalan que la inclusión de diferentes tipos de fibra, añadida como concentrado de fibra, como granos enteros o integral, puede reducir la respuesta glucémica comparado con el pan de trigo blanco. Sin embargo, el efecto postprandial de la secreción de insulina parece ser más controvertido. El pan elaborado con 10% de harina de altramuz disminuye el IG pero incrementa el IIn comparado con el pan de trigo blanco (Hall *et al.*, 2005), así como el pan con harina de garbanzo (Johnson *et al.*, 2005), mientras que el pan elaborado con 40% de harina de altramuz disminuye la glucosa y la insulina postprandial (Lee *et al.*, 2006; Keogh *et al.*, 2011). Este mismo efecto también ocurre con el pan elaborado con 50% de granos de trigo sarraceno cocido comparado con el blanco (Skrabanja *et al.*, 2001), así como con panes que incluyen granos junto con harinas de trigo, centeno, triticale y avena (Keogh *et al.*, 2011). Otros autores han descrito una menor glucemia postprandial tras la ingesta de panes enriquecidos en fibra y proteínas ajustados por tamaño de ración (Holt *et al.*, 2006; Yuan *et al.*, 2014) y por hidratos de carbono biodisponibles (Gonzalez-Anton *et al.*, 2015a).

La adición de goma guar de peso molecular medio a panes que contenían harina de maíz de grano completo mejora significativamente el curso de la glucemia y de la insulinemia postprandial comparado con el pan blanco (Ekström *et al.*, 2013). La glucemia postprandial también disminuye significativamente tras la ingesta de pan enriquecido con β -glucano (Vitaglione *et al.*, 2009; Hartvigsen *et al.*, 2014), pan con granos de centeno (Hartvigsen *et al.*, 2014) y tras el consumo de pan rico en arabinoxilano (Hartvigsen *et al.*, 2014). Sin embargo, este estudio se llevó a cabo en

pacientes con SM, por lo que los resultados podrían estar influenciados por las alteraciones metabólicas que sufren estos sujetos. Solamente un estudio ha descrito que la presencia de fibra no modifica la respuesta glucémica postprandial en sujetos sanos que consumieron pan de trigo con grano completo y pan de trigo blanco (Kristensen *et al.*, 2010). Estos autores justifican que el tipo de fibra que contenía el pan, que no podía formar soluciones viscosas, era la razón de la falta de efecto encontrada. Por tanto, a pesar de estos últimos resultados descritos, parece estar claro que la inclusión de cualquier tipo de fibra, granos o harinas integrales que aporte fibra para la elaboración de panes, puede ejercer un efecto modulador de la glucemia postprandial y por tanto, ejercer un beneficio sobre el control de las enfermedades metabólicas.

En relación a la insulina, la adición de β -glucano no causa ningún efecto en la secreción de insulina postprandial comparado con el pan de trigo blanco (Vitaglione *et al.*, 2009; Hartvigsen *et al.*, 2014). Sin embargo, este último trabajo describe que la respuesta insulinémica es significativamente mayor tras la ingesta del pan rico en arabinoxilano, pan de trigo blanco y el pan con β -glucano que tras la ingesta de pan completo de centeno en sujetos diagnosticados con SM (Hartvigsen *et al.*, 2014). De forma similar, Breen *et al.* (2013), evaluaron el efecto de pan integral, pan con harina de grano completo, y pan de centeno y calabaza en sujetos DM2, y los resultados fueron controvertidos. Es muy importante tener en cuenta que el metabolismo está alterado en este tipo de voluntarios, lo que puede afectar de manera muy diferente a los resultados.

Tanto *Ascophyllum nodosum* (Hall *et al.*, 2012) como la *Salvia Hispanica L.* (Vuksan *et al.*, 2010) han mostrado un efecto positivo en la disminución de la glucemia postprandial, pero estos estudios no evaluaron la respuesta insulinémica. Por tanto, aunque los datos son esperanzadores, son muy limitados y se necesitan más estudios para establecer los efectos de estos ingredientes sobre el metabolismo de los hidratos de carbono.

Respecto a la inclusión de ácidos, el propionato mejora la glucemia y la insulinemia de una forma dosis-dependiente (Liljeberg *et al.*, 1995; Liljeberg y Bjork, 1996; Darzi *et al.*, 2012), y es más efectiva que el ácido láctico (Liljeberg *et al.*, 1995; Liljeberg y Bjork, 1996), mientras que no se ha encontrado ningún efecto cuando se adiciona lactato cálcico al pan (Liljeberg *et al.*, 1995). Por otro lado, el ácido acético solo produce una reducción significativa de los niveles de glucosa e insulina cuando se añade en dosis de 28 mmoles al pan de trigo blanco (Ostman *et al.*, 2005), ya que dosis

menores adicionadas al pan de trigo blanco, integral o de grano completo no provocan el mismo efecto (Hlebowicz *et al.*, 2008). Como se describe por estos autores, una limitación de este estudio es que no se controló si los sujetos realizaban ejercicio físico ni la elección de la comida el día anterior a la intervención, y esto podría afectar a la respuesta glucémica. El adicionar ácidos orgánicos a los panes podría ayudar a mejorar la respuesta postprandial del metabolismo de los hidratos de carbono, sin embargo, los estudios son limitados, y se precisan más para concluir sobre este tema. Finalmente, también existe poca evidencia sobre como las tecnologías aplicadas a la elaboración del pan pueden influir sobre la glucemia e insulinemia postprandial. Únicamente Burton y Lightowler (2006) mostraron que la reducción en el volumen del pan conduce a disminuir significativamente el IG, mientras que la ingesta de pan con harina de garbanzo provoca concentraciones de glucosa postprandial menores, pero mayores niveles de insulina comparado con el pan con harina de garbanzo extrusionado (Johnson *et al.*, 2005). Por lo tanto se precisan más estudios en esta área.

El enriquecimiento del pan con diferentes tipos de fibras también puede modificar las respuestas postprandiales de hormonas gastrointestinales relacionadas con el control del hambre y la saciedad, pero la información sobre este tema también es muy escasa. La secreción postprandial de ghrelina es menor tras la ingesta de pan enriquecido con β -glucano (Vitaglione *et al.*, 2009), arabinoxilano (Hartvigsen *et al.*, 2014) o pan enriquecido con proteínas y fibra (Gonzalez-Anton *et al.*, 2015b) comparado con el pan blanco. La secreción postprandial de GIP es menor tras la ingesta de pan con grano de centeno comparado con panes ricos en arabinoxilano o β -glucano, y tras la ingesta de pan con β -glucano comparado con el pan blanco (Hartvigsen *et al.*, 2014). Por otro lado, la ingesta de pan enriquecido en fibra y proteínas, disminuye la secreción postprandial de GIP y PP comparado con su control (Gonzalez-Anton *et al.*, 2015b). Sin embargo, los datos relacionados con GLP-1 y PYY son más controvertidos. Al comparar panes con arabinoxilano y β -glucano se ha encontrado que el arabinoxilano provoca mayores concentraciones plasmáticas de GLP-1 que el pan rico en β -glucano y el pan con granos de centeno (que contiene ambos tipos de fibras) (Hartvigsen *et al.*, 2014), mientras que tras la ingesta del pan rico en proteínas y fibra (maltodextrinas cruzadas y fibra de guisante) se liberan menos GLP-1 al plasma que tras la ingesta de pan blanco (Gonzalez-Anton *et al.*, 2015b). Por otro lado, el salvado de trigo pero no el salvado de avena disminuye la secreción de PYY (Weickert *et al.*, 2006). Por el contrario, el pan con β -

glucano incrementa esta secreción (Vitaglione *et al.*, 2009), mientras que el pan con fibra y proteínas se modifica comparado con el pan blanco (Gonzalez-Anton *et al.*, 2015b). A pesar de estos resultados, se necesita más evidencia sobre el efecto de los diferentes tipos de panes y sus ingredientes sobre la secreción postprandial de hormonas gastrointestinales para obtener resultados más concluyentes.

Como conclusión de la presente revisión sistemática podemos decir que la inclusión en el pan de los ingredientes apropiados, como la fibra, proteínas, harina de legumbre, algas y ácidos orgánicos, así como el uso de diferentes tecnologías permite obtener panes más saludables que incrementen la saciedad y la plenitud, lo que podría contribuir al control y mantenimiento del peso corporal, así como a un mejor manejo de la glucemia y la insulinemia, dos factores importantes en la prevención y tratamiento de las enfermedades metabólicas. Sin embargo, se requieren más estudios controlados, aleatorizados, bien diseñados, con tamaño de muestra apropiada y que incluyan el análisis de hormonas gastrointestinales, para identificar los ingredientes más adecuados y para entender los mecanismos por los que el pan puede modificar el apetito y contribuir a un estatus más saludable.

ESTUDIO 2. “ENSAYO CLÍNICO PARA LA EVALUACIÓN DE LA INFLUENCIA DE LA INGESTA DE CINCO TIPOS DE PANES DE COMPOSICIÓN Y PROCESOS DE ELABORACIÓN DIFERENTES Y CONSUMIDOS DE FORMA HABITUAL EN ESPAÑA, SOBRE EL HAMBRE, LA SACIEDAD Y LA PLENITUD, ASÍ COMO SOBRE LA RESPUESTA GLUCÉMICA E INSULINÉMICA POSTPRANDIAL EN ADULTOS SANOS (ANEXO II)”

En el presente estudio, se ha determinado por primera vez el IG, la CG y el IIn de cinco tipos de panes consumidos frecuentemente en España, con diferentes composiciones y procesos de elaboración. Nuestra hipótesis planteaba que los diferentes ingredientes empleados y los distintos procesos de elaboración podrían afectar de forma diferente al IG, CG, IIn y a la respuesta glucémica de los panes. No hemos encontrado diferencias significativas entre los IG obtenidos para los panes, sólo el pan integral ecológico y el pan de Alfacar tuvieron un IG significativamente inferior a la glucosa. La CG y el IIn fueron menores después de la ingesta de los panes que tras ingerir la solución de glucosa. El pan integral ecológico tuvo la menor CG, similar al pan de Alfacar, pero inferior a la del resto de los panes blancos. En cuanto a las hormonas gastrointestinales, el pan integral ecológico indujo a una mayor secreción de GIP y PP, mientras que no se obtuvieron diferencias en los parámetros de apetito entre los panes estudiados. Sin embargo, las diferencias en las cantidades de los panes administrados para la medida del IG (que aportaban 50 g de hidratos de carbono biodisponibles) se considera una limitación para la evaluación de la saciedad y para la respuesta de las hormonas gastrointestinales, puesto que los panes no se han suministrado de forma isocalórica; particularmente el pan integral ecológico proporcionaba más cantidad de energía, lo que podría afectar a estas respuestas. Además, los 50 g de hidratos de carbono biodisponibles aportan una cantidad pequeña de energía, lejos de lo establecido para un desayuno estándar, que se estipula que debe suministrar entre el 25-30% de la energía diaria. Este hecho es una limitación de nuestro estudio, que dificulta poder establecer conclusiones adecuadas.

En 2006, Fardet *et al.* (2006), recopilaron los trabajos que evaluaban las respuestas glucémicas de distintos tipos de panes blancos y panes integrales. Estas respuestas variaban desde

27, para el pan de cebada con 75% de granos enteros, hasta 95, para la baguette francesa con alveolado grueso. Posteriormente, otro estudio evaluó el IG de una variedad de panes típicos franceses sin encontrar diferencias significativas entre ellos (Rizkalla *et al.*, 2007), y contrariamente a nuestros resultados, el pan integral no obtuvo el menor valor de IG. Burton *et al.* (2011), revisaron los factores que podían influenciar en la respuesta glucémica de alimentos ricos en hidratos de carbono, incluyendo la naturaleza de los monosacáridos, la estructura del almidón y la presencia de almidones resistentes, el grado de almidón a través del procesado de los alimentos, la estructura del alimento, el tamaño de partícula y la inclusión del grano completo, fibras viscosas o ácidos orgánicos. Además, la interacción entre el almidón y las proteínas provoca una encapsulación del almidón parcial o total que limita la accesibilidad de las α -amilasas (Fardet *et al.*, 2006). Además, los mecanismos de reducción de la respuesta glucémica podrían estar también influenciados por cambios en la velocidad de vaciamiento gástrico y amilolisis del almidón, en la que influyen la gelatinización y la retrogradación (Burton *et al.*, 2011).

La baja CG del pan integral ecológico puede atribuirse a la presencia de una cantidad elevada de fibra, pero también a que sólo proporciona 15 g de hidratos de carbono disponibles por 40 g de ración de consumo (**Tabla 4**). Se ha descrito que la respuesta postprandial de glucosa en sangre no se afecta por el contenido de fibra de los panes (Yusof *et al.*, 2009). Estos autores concluyeron que sólo la inclusión de diferentes granos refinados o de salvado podría disminuir el IG, pero no harina de grano de trigo molturada. Además, la presencia de estructuras intactas que no son accesibles para las amilasas humanas podrían retrasar el vaciamiento gástrico o crear una barrera que dificulta la digestión del almidón, lo que parece ser más efectivo para mejorar el metabolismo de la glucosa que la presencia *per se* de fibra dietética, independientemente del tipo de cereal (Scazzina *et al.*, 2013). También se ha propuesto que un incremento de la densidad o una miga que resulte más compacta, podría reducir la respuesta glucémica y el IG (Burton y Lightowler, 2006). Por tanto y en resumen, la baja CG del pan integral ecológico puede predecirse como una respuesta glucémica menor no solo por la presencia de fibra o de granos enteros, sino también por la baja cantidad de hidratos de carbono biodisponibles, y por su miga compacta que dificulta la digestión del almidón. Por otro lado, la respuesta glucémica del pan de Alfacar también fue menor que la del resto de panes, pero en este caso podría deberse al empleo de harina de trigo de baja fuerza (110-150W), que no permite una buena gelatinización y degradación del almidón y por lo

tanto disminuye su absorción (Burton *et al.*, 2011). Los ácidos orgánicos que se producen durante la fermentación del pan de Alfacar, incluidos el ácido acético y el ácido láctico, han demostrado producir una disminución del vaciado gástrico (Fardet *et al.*, 2006), lo que también podría contribuir a modular esta respuesta glucémica.

La harina de tipo candeal es un tipo de harina obtenida de trigos blandos que suele resultar mucho más fina, blanca y refinada que cualquier otro tipo de harina; en concreto, la harina utilizada para la preparación de este pan fue de fuerza media (180-190W), con un bajo contenido en gluten. Esta característica, unida a un tiempo de fermentación corto, en el que se hidroliza poco el almidón y se generan pocos ácidos orgánicos, podrían influenciar la respuesta glucémica (Fardet *et al.*, 2006). Por otro lado, el pan de trigo precocido y congelado contiene un almidón menos digerible que el pan recién hecho, debido a que la digestibilidad disminuye debido a los almidones resistentes generados durante el proceso de congelación (Ronda *et al.*, 2010). Además, durante el precocinado se podría causar un menor grado de hinchamiento de los gránulos de almidón que durante el horneado convencional, lo que conduciría a una menor respuesta glucémica (Novotni *et al.*, 2011). Sin embargo, nuestros resultados no pueden asumir que el pan común y el pan precocido tengan respuestas glucémicas diferentes. Por tanto, se precisan más estudios que evalúen y expliquen la respuesta glucémica de los diferentes panes precocinados congelados.

A pesar de las diferencias en las respuestas glucémicas para el pan integral ecológico, el IIn fue similar para todos los panes evaluados, pero fue inferior que después de la ingesta de la solución de glucosa. Existe controversia sobre el efecto de los diferentes tipos de panes en la secreción de insulina. De acuerdo con nuestros resultados, Najjar *et al.*, (2009), no encontraron diferencias en la secreción postprandial de insulina después de la ingesta del pan blanco, pan elaborado con masa madre o panes con harinas de trigo completa. Además, Mofidi *et al.* (2012) describieron que generalmente, los panes de grano entero no tenían efectos beneficiosos en las respuestas metabólicas. Por el contrario, se ha descrito también que tras la ingesta de pan de centeno alto en fibra se elevan los niveles de insulina en sangre más que tras la ingesta del pan blanco (Juntunen *et al.*, 2003) o del pan de altramuza (Keogh *et al.*, 2011), mientras que otros autores han descrito que el efecto depende del tipo de fibra añadida (Hartvigsen *et al.*, 2014). Al contrario, Rizkalla *et al.* (2007) si obtuvieron diferencias en la baguette tradicional (50±7) y pan

elaborado con levadura (59 ± 9) que tuvieron los IIn más bajos comparado con otros panes blancos e integrales.

El impacto del IG sobre la salud ha suscitado mucha controversia, pero también hay evidencia emergente sobre cómo dietas con bajos IG reducen el riesgo de ECV (Mursu *et al.*, 2011), derrame cerebral (Oh *et al.*, 2005; Oba *et al.*, 2010) y SM (McKeown *et al.*, 2004), entre otros (Wolever, 2013), lo que sugiere que el IG influye en las funciones fisiológicas de forma relevante (Wolever, 2013). Además, la regulación de la secreción de insulina es muy importante para contribuir a mejorar el tratamiento de enfermedades crónicas como la DM2, obesidad y las ECV. Por estos motivos, el interés por los productos de bajo IG está creciendo en los últimos años. Sin embargo, existe reticencia a incorporar el IG en las recomendaciones dietéticas debido a que algunos autores hablan de datos contradictorios (Sacks *et al.*, 2014; Venn y Green, 2007). Por estos motivos, resulta indispensable desarrollar una metodología adecuada y reproducible para determinar el IG, que evite las diferencias que de momento existen entre los diferentes trabajos realizados. La falta de este procedimiento sistemático se ha traducido en resultados ambiguos en la literatura científica que de momento no permiten sacar conclusiones fiables. Para intentar solucionar este problema, Brouns *et al.* (2005) recopilaron la recomendaciones más importantes a tener en cuenta a la hora de determinar el IG para estandarizarlas con el objetivo de que todos los investigadores pudieran tener un protocolo estandarizado común para llevar a cabo este tipo de estudios, y que, a partir de esa fecha, los resultados puedan ser comparables.

Ambas respuestas, glucémica e insulinémica, fueron menores después de la ingesta de todos los panes, que contenían la misma cantidad de hidratos de carbono biodisponibles, comparados con la ingesta de la solución de glucosa. Esto sugiere que 50 g de hidratos de carbono biodisponibles producen un efecto diferente cuando son ingeridos solos o cuando están incluidos en la matriz de un alimento como es el pan, debido a que otros componentes del pan pueden influenciar estas respuestas (Hannah *et al.*, 2014). Sin embargo, el IG es sólo uno de los determinantes de la respuesta glucémica. Como resultado, comer un alimento en el contexto de una comida afecta a la respuesta glucémica, pero no altera el IG de ese alimento (Wolever, 2013). El grado en el que un alimento altera su respuesta glucémica en presencia de otros alimentos depende de la cantidad y de la fuente de hidratos de carbono que contenga, así como la cantidad y

tipo de grasas y proteínas añadidas (Hannah *et al.*, 2014). Una limitación de nuestro estudio, y que también ocurre en la mayoría de los estudios llevados a cabo, es la estimación indirecta de los hidratos de carbono biodisponibles contenido en los panes evaluados, que podría estar infraestimando en cada muestra de pan. Ésta es otra de las recomendaciones que se han establecido para futuros estudios, en la que se recomienda incluir el análisis de almidón resistente y almidón retrogradado para describir y establecer las cantidades de panes administradas a los voluntarios.

En relación a las hormonas gastrointestinales, los resultados son muy diferentes dependiendo del pan que se evalúe. En el presente trabajo, sólo hemos encontrado que la secreción de GIP y de PP fue mayor tras la ingesta del pan integral ecológico comparado con el resto de panes blancos, mientras que no hubo diferencias significativas en ninguno de los panes estudiados para la ghrelina, el GLP-1 y el PYY. Otro estudio de intervención similar, y que también forma parte de esta Tesis Doctoral (Gonzalez-Anton *et al.*, 2015b), describe que la ingesta de un pan enriquecido en fibra, proteínas y con frutas secas produce una menor modificación postprandial de ghrelina, GIP y GLP-1, mientras que aumentó la secreción de PP. La adición de arabinoxilano o β -glucano no produce ningún efecto sobre la secreción de ghrelina, GLP-1 ni GIP, mientras que el pan completo de centeno disminuye la secreción postprandial de las dos incretinas (Hartvigsen *et al.*, 2014). Al contrario, el enriquecimiento con β -glucano reduce la variación de ghrelina en un 23% y aumenta el PYY en un 16% comparado con el pan blanco (Vitaglione *et al.*, 2009). Otros autores han descrito que no hay diferencias en la secreción de GIP y GLP-1 independientemente del pan blanco o integral que se consuma (Najjar *et al.*, 2009; Mofidi *et al.*, 2012; Juntunen *et al.*, 2003), y que sólo un pan de masa fermentada induce a una menor secreción de GLP-1 comparado con panes blanco o integrales de trigo (Mofidi *et al.*, 2012). Weickert *et al.* (2006) obtuvieron una secreción postprandial de ghrelina mayor tras la ingesta de pan con salvado de trigo que tras ingerir el pan con salvado de avena, mientras que la secreción de PYY fue mayor tras el consumo de pan con salvado de trigo comparado con el pan que contenía salvado de avena. Por tanto, parece que el tipo de cereales e ingredientes que se incluyen en el proceso de elaboración del pan pueden influenciar bastante la secreción de hormonas gastrointestinales.

Cuando comparamos la glucosa con el resto de panes, sí encontramos diferencias en la

secreción de GLP-1, GIP, y PP, pero no en PYY. Hasta lo que sabemos, solo An *et al.*, (2008) han comparado el efecto de la ingesta de glucosa con pan cocido al vapor en sujetos DM2, y estos autores describieron que sólo la ghrelina y el PP respondieron de forma diferente en ambas intervenciones. Por lo tanto, se necesitan más estudios para aclarar de forma más precisa el efecto de la composición de los panes sobre la secreción postprandial de las hormonas gastrointestinales implicadas en la regulación del apetito y la saciedad.

En este estudio, no hemos observado diferencias en los parámetros de apetito y saciedad estudiados tras la ingesta de los diferentes panes blancos y el pan integral ecológico. Un gran número de trabajos han mostrado una influencia positiva sobre la inclusión de fibra dietética en las respuestas de hambre y saciedad (Skrabanja *et al.*, 2001; Holt *et al.*, 2006; Lee *et al.*, 2006; Vitaglione *et al.*, 2009; Kristensen *et al.*, 2010; Isaksson *et al.*, 2011; Keogh *et al.*, 2011; Forsberg *et al.*, 2014; Hartvigsen *et al.*, 2014; Gonzalez-Anton *et al.*, 2015b), mientras que otros autores no han encontrado ningún efecto (Johnson *et al.*, 2005; Weickert *et al.*, 2006; Bodinham *et al.*, 2011; Breen *et al.*, 2013). Como ya se ha comentado previamente, una limitación de este estudio es que para comparar las respuestas de apetito y las respuestas de hormonas gastrointestinales de distintos alimentos es necesario utilizar un protocolo validado y estandarizado, en el que se debe comparar raciones isocalóricas de cada pan (Blundell *et al.*, 2010). En nuestro caso, debido a que el objetivo principal de este estudio era la evaluación del IG, la cantidad de pan se ajustó a 50 g de hidratos de carbono biodisponibles, por lo que el aporte calórico de cada ración de pan administrado fue diferente y puede influenciar los resultados obtenidos.

Por otro lado, nuestros resultados corroboran lo descrito anteriormente (AESAN, 2011) respecto a la mejor aceptación sensorial del pan blanco respecto al pan integral en población española. Esta peor valoración del pan integral ecológico podría deberse a la consistencia de este tipo de pan que empeora la palatabilidad y podría repercutir en la evaluación de los parámetros de apetito (Sørensen *et al.*, 2003).

Finalmente, hemos observado que la respuesta glucémica está relacionada con la saciedad y la plenitud. Sin embargo, los coeficientes de correlación obtenidos, aunque significativos, son pequeños, lo que nos indica que la influencia del IG, CG y el IIn sobre el apetito es baja, y por tanto, existen otros los factores potenciales que deben estar implicados en la regulación del apetito. De

acuerdo con nuestros resultados, otros autores han encontrado una mejor respuesta en la saciedad tras la ingesta de alimentos con mayor respuesta glucémica (Leeman *et al.*, 2008; Clegg *et al.*, 2013). Por el contrario, otros trabajos muestran relaciones inversas entre el IG y la regulación del apetito (Holt *et al.*, 1992). Sin embargo, como se ha mencionado anteriormente, el uso de raciones de pan que han proporcionado cantidades de energía diferentes, dificulta la evaluación de estos resultados. Por otro lado, hemos encontrado que la variación postprandial de PYY está correlacionada con la disminución en la sensación de hambre, mientras que no hubo ninguna relación entre la secreción de ghrelina, GLP-1, GIP o PP y la sensación de saciedad o la IE. Estos resultados sugieren que la hormona PYY está más implicada en el control del apetito que otras hormonas gastrointestinales. Sin embargo, las sensaciones de apetito no están reguladas por una única hormona o un perfil único de hormonas, lo que hace más dificultoso explicar los mecanismos de la saciedad a través de las variaciones hormonales (Gibbons *et al.*, 2013). En el segundo estudio de intervención incluido en esta Tesis Doctoral, hemos encontrado una relación inversa entre la variación de ghrelina postprandial y los parámetros de apetito, así como una relación directa entre la variación de ghrelina, GIP y PP con la IE *ad libitum* (Gonzalez-Anton *et al.*, 2015b). Por lo tanto, se necesitan más estudios para establecer el papel de las hormonas gastrointestinales en el control de la ingesta. Finalmente, las correlaciones entre las incretinas, PP y PYY, y las respuestas glucémicas e insulinémicas, confirman su contribución al metabolismo de los hidratos de carbono.

En resumen, y como principal resultado, es el primer estudio en el que se evalúa las respuestas postprandiales glucémica, insulinémica, de apetito y las hormonas gastrointestinales tras la ingesta de los cinco panes consumidos de forma habitual en España, con diferente composición y proceso de elaboración. No hemos encontrado diferencias relevantes en el IG e IIn, aunque sí hemos encontrado diferencias en la CG del pan integral ecológico comparado con el resto de panes blancos, lo que demuestra el interés del consumo de pan elaborado con harina completa como parte de una dieta más saludable.

ESTUDIO 3. “ENSAYO CLÍNICO PARA LA EVALUACIÓN DE LA INFLUENCIA DE LA INGESTA DE “PURAVITA BREAKFAST®” SOBRE EL HAMBRE, LA PLENITUD Y LA SACIEDAD POSTPRANDIAL EN ADULTOS SANOS, ASÍ COMO SOBRE LA RESPUESTA GLUCÉMICA E INSULINÉMICA EN ADULTOS SANOS (ANEXO III)”

En el presente estudio, se ha determinado el efecto de un desayuno preparado con un pan especial rico en fibra, proteínas y frutas secas sobre el apetito y la saciedad como objetivo principal, así como las respuestas postprandial glucémica, insulinémica y de las hormonas gastrointestinales implicadas en el control del apetito como objetivos secundarios. Los principales resultados de este estudio fueron: una disminución postprandial del consumo prospectivo y un incremento de la saciedad tras la ingesta del desayuno experimental comparado con un desayuno control isocalórico y con el mismo contenido en grasas. El desayuno experimental mostró claramente un efecto en los mecanismos fisiológicos relacionados con la saciedad como se ha determinado por los cambios en las concentraciones postprandiales de hormonas gastrointestinales y su relación con las modificaciones de los parámetros. Además, las concentraciones plasmáticas postprandiales de glucosa e insulina fueron inferiores tras la ingesta del desayuno experimental. Estos efectos podrían ser explicados principalmente por el alto contenido de fibra y proteínas en el desayuno experimental, explicado en numerosos estudios que incorporan fibra dietética (Kristensen *et al.*, 2010; Guérin-Deremaux *et al.*, 2011, Isaksson *et al.*, 2012) y diferentes fuentes de proteínas (Lang *et al.*, 1998; Diepvens *et al.*, 2008; Abou-Samra *et al.*, 2011; Lorenzen *et al.*, 2012) en distintos tipos de panes.

En el presente estudio hemos observado una mayor sensación de plenitud y saciedad tras el consumo del desayuno rico en fibra y proteínas, aunque este efecto no ha sido acompañado por una reducción significativa de la IE durante el siguiente almuerzo *ad libitum*. De hecho, previamente otros autores han descrito que esta mejora en la saciedad y plenitud puede no traducirse en una reducción de la ingesta posterior (Keogh *et al.*, 2011; Kristensen *et al.*, 2010), probablemente debido que estos resultados pueden estar modulados por otros mecanismos fisiológicos (Keogh *et al.*, 2011; Slavin, 2005), así como por factores medioambientales y psicológicos que también

influyen en la ingesta de comida (Blundell *et al.*, 2010).

Los diferentes tipos de fibra y otros nutrientes como las proteínas presentes en una comida, pueden influir de forma diferente en la regulación fisiológica de la ingesta (Keogh *et al.*, 2011; Gray, 2006). De todos modos, aunque no se haya encontrado una menor IE, hemos observado una relación entre los parámetros de apetito y la IE, que nos confirman el efecto saciante del desayuno experimental. Se han sugerido varios mecanismos para explicar cómo la fibra dietética ayuda a aumentar la saciedad y a mantener el peso corporal, disminuyendo la absorción de los macronutrientes y alterando la secreción de las hormonas gastrointestinales (Slavin, 2005; Gray, 2006). La fibra dietética también disminuye la absorción de los hidratos de carbono porque incrementa la viscosidad del bolo, lo que enlentece la digestión, retrasa el vaciado gástrico, y/o acorta el tiempo de tránsito en el intestino delgado (Kristensen *et al.*, 2011; Bowen *et al.*, 2006). Las proteínas, son los nutrientes con mayor capacidad saciante, lo que puede estar relacionado con una producción alterada de los péptidos gastrointestinales que están involucrados en la regulación del apetito, como ocurre con la ghrelina, como hormona orexigénica, o con el GLP-1 y la CCK, que son anorexigénicas (Batterham *et al.*, 2006; Bowen *et al.*, 2006; Lejeune *et al.*, 2006). Todos estos efectos parecen ser dependientes de la cantidad y composición química de la fibra dietética y de las proteínas (Hartvigsen *et al.*, 2014; Karhunen *et al.*, 2010). Además, la fibra dietética muestra una variedad de respuestas *in vivo* que están en su mayoría relacionadas con una variabilidad significativa en sus atributos químicos y físicos (Kristensen *et al.*, 2011; Dikeman *et al.*, 2006; Ulmius *et al.*, 2009).

Los efectos de la fibra dietética y las proteínas en las secreciones de ghrelina (Hartvigsen *et al.*, 2014; Karhunen *et al.*, 2010; Johansson *et al.*, 2013), GLP-1 (Lejeune *et al.*, 2006; Hartvigsen *et al.*, 2014; Karhunen *et al.*, 2010; Bodinham *et al.*, 2013; Raben *et al.*, 1994), GIP (Raben *et al.*, 1994), PP (Stringer *et al.*, 2013; Hagander *et al.*, 1989; Batterham *et al.*, 2003) y PYY (Batterham *et al.*, 2006; Karhunen *et al.*, 2010; Dikeman *et al.*, 2006; Belza *et al.*, 2013) no son concluyentes y dependen de la cantidad y tipo de fibras y proteínas estudiadas. Sin embargo, algunos autores han observado que la cantidad de proteína ingerida no afecta a la secreción de ghrelina (Lejeune *et al.*, 2006). Nuestro desayuno experimental proporciona 10 g de fibra y 13 g de proteína, composición que podría ser la responsable de una disminución de la variación postprandial de ghrelina. En el

presente estudio, el principal componente de la fibra son maltodextrinas cruzadas (almidón resistente tipo IV), que es un tipo especial de fibra soluble. De acuerdo con nuestros resultados, Raben *et al.* (1994) encontraron que el almidón resistente disminuye las respuestas de GIP y GLP-1, y describieron una relación directa entre la sensación de hambre y el GIP. El PP retrasa el vaciamiento gástrico y reduce el apetito, lo que explicaría la menor sensación de hambre observada tras el consumo de distintos panes (Batterham *et al.*, 2003; Schmidt *et al.*, 2005). Este mecanismo explicaría también la relación entre el PP, la IE *ad libitum* y los parámetros de apetito encontrados en nuestro estudio.

Por otro lado, aunque parece que las concentraciones de PYY se elevan postprandialmente en proporción a la cantidad de proteínas ingeridas (Lejeune *et al.*, 2006; Belza *et al.*, 2013) y también con la ingesta de fibra dietética (Dikeman *et al.*, 2006), de acuerdo con Karhunen *et al.* (2010), no hemos observado diferencias en las respuestas de PYY. Sin embargo, la relación entre las concentraciones de PYY y la IE *ad libitum* encontradas en nuestro estudio demuestran los efectos anorexígenos de este péptido (Batterham *et al.*, 2006). Finalmente, aunque la secreción de CCK postprandial no fue diferente entre los dos desayunos, se correlacionó con la IE *ad libitum* y con todos los parámetros de apetito medidos. Estas correlaciones confirman el papel de la CCK en la regulación del apetito (Bowen *et al.*, 2006; Hussain y Bloom, 2013). La grasa es el principal estímulo de la secreción de CCK (Bowen *et al.*, 2006), y este podría ser el motivo por el que probablemente no hayamos obtenido diferencias significativas entre los desayunos, ya que ambos contienen la misma cantidad de grasa en su composición (aproximadamente un 14% de la energía).

El presente estudio indica que la ingestión del desayuno rico en fibra y proteínas disminuye el incremento postprandial de glucosa e insulina comparado con la ingesta del desayuno control. Las proteínas de la dieta tienen un efecto insulínico (Rietman *et al.*, 2014), más bajo que la glucosa y otros hidratos de carbono biodisponibles, y la ingesta de fibra dietética soluble se ha correlacionado negativamente con las respuestas postprandiales de glucosa e insulina (Hartvigsen *et al.*, 2014; Li *et al.*, 2010; Panahi *et al.*, 2007; Brennan *et al.*, 2012). Estos efectos pueden estar relacionados con el incremento de la viscosidad del bolo alimenticio en el estómago, reduciendo la mezcla de la comida con las enzimas digestivas y con el vaciamiento gástrico. Dichos efectos podrían retrasar la digestión del almidón (Regand *et al.*, 2011), y por tanto, la absorción de la

glucosa (Panahi *et al.*, 2007). Además, la disminución de GIP y las concentraciones de GLP-1 encontradas en este estudio, podrían también explicar el descenso de la secreción de insulina. Por tanto, existe un efecto directo de la fibra dietética y las proteínas en el vaciamiento gástrico, y un efecto indirecto debido a los péptidos gastrointestinales que posiblemente están influyendo en las concentraciones plasmáticas de glucosa y la secreción de insulina en nuestro estudio.

El efecto orexigénico del GLP-1 explicaría una disminución en las sensaciones de apetito (Lejeune *et al.*, 2006). Sin embargo, en el presente estudio existe una paradoja debido a que el consumo del desayuno experimental condujo a un incremento de la saciedad pero, a su vez, a una disminución de la secreción de GLP-1, que no puede explicar la mayor saciedad encontrada. Es difícil explicar los efectos saciantes exclusivamente a través de hormonas individuales ya que la saciedad es un proceso complejo con numerosos componentes que interactúan de forma complementaria (Blundell *et al.*, 2010). Además, Gibbons *et al.* (2013), propusieron que no hay una única hormona de la saciedad ni un perfil único de hormonas. Como consecuencia, identificar un rol específico para cada hormona podría ser un objetivo insostenible.

Una limitación de nuestro estudio es que el aporte calórico de nuestros desayunos es del 10% establecido en los requerimientos de energía diarios. De hecho, un desayuno estándar también incluiría una bebida que completara el aporte calórico adecuado. Sin embargo, preferimos administrar sólo el pan experimental para poder evaluar su efecto saciante, y que éste no pudiera ser modificado o mitigado por otros alimentos incluidos en el desayuno. Si tenemos en cuenta todos los resultados de forma global, podemos concluir que la ingesta de un pan rico en fibra, proteínas y fruta seca modifica la sensación postprandial de apetito y la secreción de hormonas gastrointestinales, influyendo así en la regulación de la IE. Sin embargo, la falta de reducción de IE encontrada puede ser consecuencia de la existencia de otros factores involucrados en la regulación de la ingesta de comida, como los psicológicos y el medio ambiente, que no podemos determinar. Además, la regulación de la IE está basada en mecanismos de aprendizaje y repetición. Por otro lado, el consumo de este pan mejora la respuesta glucémica e insulinémica, lo que puede resultar beneficioso para la prevención y tratamiento de enfermedades metabólicas. Por estos motivos, podría ser interesante llevar a cabo un estudio sostenido para evaluar los efectos a largo plazo del pan experimental, y se precisa profundizar en los resultados obtenidos para mejorar nuestro

conocimiento sobre cómo los diferentes alimentos enriquecidos en fibra y proteínas, específicamente los panes, pueden influir en el apetito y la secreción de hormonas gastrointestinales.

CONCLUSIONES

1. En la revisión sistemática se puede concluir que al incluir ingredientes en la elaboración del pan como fibra, proteínas, harina de legumbre, alga *Ascophyllum nodosum* y ácidos orgánicos en las proporciones adecuadas, así como utilizar algunas tecnologías que modifiquen las características de los panes, mejora las respuestas de saciedad y plenitud. En el estudio realizado con panes españoles seleccionados no se encuentran diferencias en los parámetros de apetito y saciedad estudiados tras la ingesta de los diferentes panes blancos y el pan integral ecológico. En cambio, en el estudio llevado a cabo con un pan experimental enriquecido en fibra y proteínas, el desayuno experimental produce un aumento de la saciedad y menor consumo prospectivo comparado con un desayuno control isocalórico y con el mismo contenido en grasas.
2. Modificar la respuesta glucémica e insulinémica es posible en panes que se han elaborado con ingredientes como harinas completas, ácidos orgánicos, goma guar, β -glucano, arabinosilano, *Ascophyllum nodosum* y *Salvia Hispanica L.*, de acuerdo a los resultados de la revisión sistemática. En el estudio llevado a cabo con los panes españoles seleccionados, no se encuentran diferencias relevantes en el índice glucémico e índice insulinémico, pero sí en la carga glucémica del pan integral ecológico comparado con el pan de Alfacar, pan candeal, pan prococado y barra común. En el estudio del pan experimental enriquecido en fibra y proteínas, las respuestas glucémica e insulinémica son inferiores tras la ingesta del desayuno experimental comparado con el control.
3. Modificar la respuesta postprandial de hormonas gastrointestinales tras el consumo de pan se puede realizar con la inclusión de diferentes fibras, pero los datos son limitados y controvertidos. No hay resultados concluyentes sobre el papel de las diferentes hormonas estudiadas en el control del apetito para los panes estudiados.
4. Los panes blancos tienen mejor aceptación sensorial que el pan integral en la población española.

BIBLIOGRAFÍA

Abou-Samra R, Keersmaekers L, Brienza D, Mukherjee R, Macé K. Effect of different protein sources on satiation and short-term satiety when consumed as a starter. *Nutr J*. 2011;10:139–48.

Adam TC, Westerterp-Plantenga MS. Nutrient-stimulated GLP-1 release in normal-weight men and women. *Horm Metab Res*. 2005;37:111.

Agencia Española de Consumo, Seguridad Alimentaria y Nutrición (AECOSAN). Encuesta Nacional de Ingesta Dietética Española (ENIDE) 2011. Disponible en: http://aesan.msssi.gob.es/AESAN/docs/docs/notas_prensa/Presentacion_ENIDE.pdf

AECOSAN. Plan de reducción del consumo de sal. Estrategia NAOS. 2009. Disponible en: http://www.naos.aesan.msps.es/naos/ficheros/estrategia/Memoria_Plan_de_reduccion_del_consumo_de_sal_-_Jornadas_de_debate.pdf

An ZM, Zhang L, Zhang M, Huang MJ, Xiong ZY, Zhang GF. The response of serum ghrelin and PYY to oral glucose and steamed-bread tolerance test in nonobese and obese patients with type 2 diabetes. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2008;39:772–775.

Anderson GH. Regulation of food intake. En: Shils, ME, Olson JA, and Shike M (eds) *Modern Nutrition in Health and Disease*, 8th edition. Ed. Philadelphia, Pennsylvania Lea & Febiger. 1996;524–536.

Anderson GH y Woodend D. Effect of glycemic carbohydrates on short-term satiety and food intake. *Nutr Rev*. 2003;61:S17–S26.

Anderson GH, Catherine NL, Woodend DM, Wolever TM. Inverse association between the effect of carbohydrates on blood glucose and subsequent short-term food intake in young men. *Am J Clin Nutr*. 2002;76:1023–30.

Aston LM. Glycaemic index and metabolic disease risk. *Proc Nutr Soc*. 2006;65:125–134.

Batterham RL, Le Roux CW, Cohen MA, Park AJ, Ellis SM, Patterson M, Frost GS, Ghatei MA, Bloom SR. Pancreatic polypeptide reduces appetite and food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:3989–92.

Batterham RL, Heffron H, Kapoor S, Chivers JE, Chandarana K, Herzog H, Le Roux CW, Thomas EL, Bell JD, Withers DJ. Critical role for peptide YY in protein-mediated satiation and body-weight regulation. *Cell Metab*. 2006;4:223–33.

Bautista-Castaño I y Serra-Majem L. Relationship between bread consumption, body weight, and abdominal fat distribution: evidence from epidemiological studies. *Nutr Rev*. 2012;70:218–33.

Belza A, Ritz C, Sørensen MQ, Holst JJ, Rehfeld JF, Astrup A. Contribution of gastroenteropancreatic appetite hormones to protein induced satiety. *Am J Clin Nutr.* 2013;97:980–9.

Beglinger C, Degen L, Matzinger D, D'Amato M, Drewe J. Loxiglumide, a CCK-A receptor antagonist, stimulates calorie intake and hunger feelings in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2001;280:R1149–54.

Blundell J, de Graaf C, Hulshof T, Jebb S, Livingstone B, Lluch A, Mela D, Salah S, Schuring E, van der Knaap H, Westerterp M. Appetite control: methodological aspects of the evaluation of foods. *Obes Rev.* 2010;11:251–70.

Bodinham CL, Hitchen KL, Youngman PJ, Frost GS, Robertson MD. Short-term effects of whole-grain wheat on appetite and food intake in healthy adults: A pilot study. *Br J Nutr.* 2011;106:327–330.

Bodinham CL, Al-Mana NM, Smith L, Robertson MD. Endogenous plasma glucagon-like peptide-1 following acute dietary fibre consumption. *Br J Nutr.* 2013;110:1429–33.

Boelsma E, Brink EJ, Stafleu A, Hendriks HFJ. Measures of postprandial wellness after single intake of two protein-carbohydrate meals. *Appetite.* 2010;54:456–464.

Bowen J, Noakes M, Trenergy C, Clifton PM. Energy intake, ghrelin, and cholecystokinin after different carbohydrate and protein preloads in overweight men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:1477–83.

Brand-Miller JC, Thomas M, Swan V, Ahmad ZI, Petocz P and Colagiuri S. Physiological validation of the concept of glycemic load in lean young men. *J Nutr.* 2003;133:2728–2732.

Breen C, Ryan M, Gibney MJ, Corrigan M, O'Shea D. Glycemic, insulinemic, and appetite responses of patients with type 2 diabetes to commonly consumed breads. *Diabetes Educ.* 2013;39:376–386.

Brennan MA, Derbyshire EJ, Brennan CS, Tiwari BK. Impact of dietary fibre-enriched ready-to-eat extruded snacks on the postprandial glycaemic response of non-diabetic patients. *Mol Nutr Food Res.* 2012;56:834–7.

Brouns F, Bjorck I, Frayn KN, Gibbs AL, Lang V, Slama G, Wolever TM. Glycaemic index methodology. *Nutr Res Rev.* 2005;18:145–171.

Cappelleri JC, Bushmakin AG, Gerber RA, Leidy NK, Sexton CC, Lowe MR, Karlsson J. Psychometric analysis of the Three-Factor Eating Questionnaire-R21: Results from a large diverse sample of obese and non-obese participants. *Int J Obes.* 2009;33:611–620.

Collier GR, Greenberg GR, Wolever TM, Jenkins DJ. The acute effect of fat on insulin secretion. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988;66:323–6.

Confederación Española de Organizaciones de Panadería (CEOPAN). Campaña “Pan cada día”. 2014. Disponible en: <http://www.ceopan.es/index.php?type=public&zone=items&action=view&categoryID=283&codeID=1780>

Coulston AM, Hollenbeck CB, Reaven GM. Utility of studies measuring glucose and insulin responses to various carbohydrate-containing foods. *Am J Clin Nutr.* 1984;39:163–165.

Cummings DE, Weigle DS, Frayo RS, Breen PA, Ma MK, Dellinger EP, Purnell JQ. Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. *N Engl J Med.* 2002;346:1623.

Cummings DE y Foster KE. Ghrelin-leptin tango in body-weight regulation. *Gastroenterology.* 2003;124:1532–5.

Darzi J, Frost GS, Robertson MD. Effects of a novel propionate-rich sourdough bread on appetite and food intake. *Eur J Clin Nutr.* 2012;66:789–794.

Date Y, Kojima M, Hosoda H, Sawaguchi A, Mondal MS, Suganuma T, Matsukura S, Kangawa K, Nakazato M. Ghrelin, a novel growth hormone-releasing acylated peptide, is synthesized in a distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rats and humans. *Endocrinology.* 2000;141:4255–4261.

Date Y, Toshinai K, Koda S, Miyazato M, Shimbara T, Tsuruta T, Niiijima A, Kangawa K, Nakazato M. Peripheral interaction of ghrelin with cholecystokinin on feeding regulation. *Endocrinology.* 2005;146:3518–25.

De Castro JM. Genes, the environment and the control of food intake. *British J Nutr.* 2004;92:S59–S62.

Degen L, Oesch S, Matzinger D, Drewe J, Knupp M, Zimmerli F, Beglinger C. Effects of a preload on reduction of food intake by GLP-1 in healthy subjects. *Digestion.* 2006;74:78–84.

De Graaf C, Blom WA, Smeets PA, Stafleu A, Hendriks HF. Biomarkers of satiation and satiety. *Am J Clin Nutr.* 2004;79:946–61.

Delzenne N, Blundell J, Brouns F, Cunningham K, De Graaf K, Erkner A, Lluc A, Mars M, Peters HPF, Westerterp-Plantenga M. Gastrointestinal targets of appetite regulation in humans. *Obes Rev.* 2010;11:234–250.

Diepvens K, Haberer D, Westerterp-Plantenga M. Different proteins and biopeptides differently affect satiety and anorexigenic/orexigenic hormones in healthy humans. *Int J Obes.* 2008;32:510–8.

Dikeman CL, Murphy MR, Fahey, JR. Dietary fibers affect viscosity of solutions and simulated human gastric and small intestinal digesta. *J Nutr.* 2006;136:913–9.

Dockray GJ. Cholecystokinin and gut-brain signalling. *Regulatory Peptides.* 2009a;155:6–10.

Dockray GJ. The versatility of the vagus. *Physiology and Behavior.* 2009b;97:531–536.

Edholm T, Degerblad M, Grybäck P, Hilsted L, Holst JJ, Jacobsson H, Efendic S, Schmidt PT, Hellström PM. Differential incretin effects of GIP and GLP-1 on gastric emptying, appetite, and insulin-glucose homeostasis. *Neurogastroenterol Motil.* 2010;22:1191–200.

Ekström LM, Björck IM, Ostman EM. On the possibility to affect the course of glycaemia, insulinaemia, and perceived hunger/satiety to bread meals in healthy volunteers. *Food Func.* 2013;4:522–529.

Eller LK, Ainslie PN, Poulin MJ, Reimer RA. Differential responses of circulating amylin to high-fat vs. high-carbohydrate meal in healthy men. *Clin Endocrinol.* 2008;68:890–7.

Ellis PR, Apling EC, Leeds AR, Bolster NR. Guar bread: acceptability and efficacy combined. Studies on blood glucose, serum insulin and satiety in normal subjects. *Br J Nutr.* 1981;46:267–276.

Englyst HN, Kingman SM, Cummings JH. Classification and measurement of nutritionally important starch fractions. *Eur J Clin Nutr.* 1992;46:S33–S50.

Englyst HN, Liu S, Englyst HN. Nutritional characterization and measurement of dietary carbohydrates. *Eur J Clin Nutr.* 2007;61:S19–S39.

Estruch R, Ros E, Martínez-González MA. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet. *N Engl J Med.* 2013;368:1279–90.

FAO/WHO Expert Consultation. Carbohydrates in human nutrition: report of a joint FAO/WHO Expert Consultation, Rome, 14–18 April, 1997. Rome: Food and Agriculture Organization; 1998. (FAO Food and Nutrition paper 66).

Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO), 1997. The role of the glycemic index in food choice. Disponible en: <http://www.fao.org/docrep/w8079e/w8079e0a.htm>

Fardet A, Leenhardt F, Lioger D, Scalbert A, Rémésy C. Parameters controlling the glycemic response to breads. *Nutr Res Rev.* 2006;19:18–25.

Flint A, Raben A, Blundell JE, Astrup A. Reproducibility, power and validity of visual analogue scales in assessment of appetite sensations in single test meal studies. *Int J Obes.* 2000;24:38–48.

Forsberg T, Åman P, Landberg R. Effects of whole grain rye crisp bread for breakfast on appetite and energy intake in a subsequent meal: Two randomised controlled trials with different amounts of test foods and breakfast energy content. *Nutr J*. 2014;25:13–26.

Foster-Schubert KE, Weigle DS, Callahan HS, Cummings DE. Lipids suppress human plasma ghrelin levels less effectively than do carbohydrates or proteins. *Endocrine Society 86th Annual Meeting, New Orleans, LA; 2004*.

Ford y Frost. Management of obesity. Glycaemic index, appetite and body weight. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2010;69:199–203.

Foster-Powell K, Holt SH, Brand-Miller JC. International table of glycemic index and glycemic load values: 2002. *Am J Clin Nut*. 2002;76:5–56.

Franz MJ, Bantle JP, Beebe CA, Brunzell JD, Chiassoon JL, Garg A, Hotzmeister LA, Hoogwerf B, Mayer-Davis E, Mooradian AD, Purnell JQ, Wheeler M, American Diabetes Association. Nutrition principles and recommendations in diabetes. *Diab Care*. 2004;27:S36–S46.

Frecka JM y Mattes RD. Possible entrainment of ghrelin to habitual meal patterns in humans. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2008;294:699–707.

Gannon MC, Nuttall FQ, Westphal SA, Seaquist ER. The effect of fat and carbohydrate on plasma glucose, insulin, C-peptide, and triglycerides in normal male subjects. *J Am Coll Nutr*. 1993;12:36–41.

Gil A, Ortega RM, Maldonado J. Wholegrain cereals and bread: a duet of the Mediterranean diet for the prevention of chronic diseases. *Public Health Nutr*. 2011;14:2316–2322.

Gil A, Ruiz-Lopez MD, Fernandez-Gonzalez M, Martinez de Victoria E. The FINUT healthy lifestyles guide: Beyond the food pyramid. *Adv Nutr*. 2014;14:358S–367S.

Gil A y Serra L. *Libro Blanco del Pan*. Editorial Panamericana; 2010.

Gonzalez-Anton C, Rico MC, Sanchez-Rodriguez E, Ruiz-Lopez MD, Gil A, Mesa MD. Glycemic responses, appetite ratings and gastrointestinal hormone responses of most common breads consumed in Spain. A randomized control trial in healthy humans. *Nutrients*. 2015a;27:7:4033–53.

Gonzalez-Anton C, Lopez-Millan B, Rico MC, Sanchez-Rodriguez E, Ruiz-Lopez MD, Gil A, Mesa MD. An enriched, cereal-based bread affects appetite ratings and glycemic, insulinemic, and gastrointestinal hormone responses in healthy adults in a randomized controlled trial. *J Nutr*. 2015b;145:231–238.

Gonzalez-Anton C, Artacho Martin-Lagos R, Ruiz-Lopez MD, Gil A, Mesa MD. Modification of appetite by bread consumption: a systematic review of randomized controlled trials. *Cr Rev Food Sci Nut [In press]*.

Gray J. Dietary fibre. Definition, analysis, physiology & health. International Life Sciences Institute. ILSI Europe Concise Monograph Series. 2006. Disponible en: http://www.ilsi.org/Europe/Publications/C2006Diet_FibEng.pdf.

Green SM, Delargy HJ, Joanes D, Blundell JE. A satiety quotient: a formulation to assess the satiating effect of food. *Appetite*. 1997;29:291–304.

Grupo sobre entrenamiento (G-SE), 2015. Disponible en: <http://g-se.com/es/antropometria/articulos/mediciones-antropometricas.-estandarizacion-de-las-tecnicas-de-medicion-actualizada-segun-parametros-internacionales-197>.

Guérin-Deremaux L, Pochat M, Reifer C, Wils D, Cho S, Miller LE. The soluble fiber NUTRIOSE induces a dose-dependent beneficial impact on satiety over time in humans. *Nutr Res*. 2011;31:665–72.

Haber GB, Heaton KW, Murphy D, Burroughs LF. Depletion and disruption of dietary fibre: effects on satiety, plasma-glucose, and serum-insulin. *Lancet*. 1977;2:679–682.

Hagander B, Asp NG, Ekman R, Nilsson-Ehle P, Scherstén B. Dietary fibre enrichment, blood pressure, lipoprotein profile and gut hormones in NIDDM patients. *Eur J Clin Nutr*. 1989;43:35–44.

Hall AC, Fairclough AC, Mahadevan K, Paxman JR. *Ascophyllum nodosum* enriched bread reduces subsequent energy intake with no effect on post-prandial glucose and cholesterol in healthy, overweight males. A pilot study. *Appetite*. 2012;58:379–386.

Hall RS, Thomas SJ, Johnson SK. Australian sweet lupin flour addition reduced the glycaemic index of a white bread breakfast without affecting palatability in healthy human volunteers. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2005;14:91–97.

Hall WL, Millward DJ, Rogers PJ, Morgan LM. Physiological mechanisms mediating aspartame-induced satiety. *Physiol Behav*. 2003;78:557–562.

Hannah B, Mallard S, Venn B. Glycemic differences between white and whole grain bread but no differences in glycemic response between sandwiches made with these breads, implications for dietetic advice. *J Diabetes Metab*. 2014;5:456.

Hartvigsen ML, Gregersen S, Lærke HN, Holst JJ, Bach Knudsen KE, Hermansen K. Effects of concentrated arabinoxylan and beta-glucan compared with refined wheat and whole grain rye on

glucose and appetite in subjects with the metabolic syndrome: a randomized study. *Eur J Clin Nutr.* 2014;68:84–90.

Hays NP y Roberts SB. Aspects of eating behaviors "disinhibition" and "restraint" are related to weight gain and BMI in women. *Obesity.* 2008;16:52–8.

Health Canada Draft Guidance Document. Satiety Health Claims on Food. 2012. Disponible en: <http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/consult/satiety-satiete/document-consultation-eng.php#a4>.

Helou N, Obeid O, Azar ST, Hwalla N. Variation of postprandial PYY 3-36 response following ingestion of differing macronutrient meals in obese females. *Ann Nutr Metab.* 2008;52:188–95.

Herrmann C, Goke R, Richter G, Fehmann H-C, Arnold R, Göke B. Glucagon-like peptide-1 and glucose-dependent insulin-releasing polypeptide plasma levels in response to nutrients. *Digestion.* 1995;56:117–126.

Hlebowicz J, Lindstedt S, Björgell O, Höglund P, Almér LO, Darwiche G. The botanical integrity of wheat products influences the gastric distention and satiety in healthy subjects. *Nutr J.* 2008;27:7–12.

Holt S, Brand J, Soveny C, Hansky J. Relationship of satiety to postprandial glycaemic, insulin and cholecystokinin responses. *Appetite.* 1992;18:129–41.

Holt S, Brand J, Soveny C, Hansky J. Relationship of satiety to postprandial glycaemic, insulin and cholecystokinin responses. *Appetite.* 1992;18:129–141.

Holt SH, Miller JC, Petocz P, Farmakalidis E. A satiety index of common foods. *Eur J Clin Nutr.* 1995;49:675–90.

Holt SH y Miller JB. Particle size, satiety and the glycaemic response. *Eur J Clin Nutr.* 1994;48:496–502.

Holt SH y Miller JB. Increased insulin responses to ingested foods are associated with lessened satiety. *Appetite.* 1995;24:43–54.

Holt SH, Miller JC, Petocz P, Farmakalidis E. A satiety index of common foods. *Eur J Clin Nutr.* 1995;49:675–90.

Holt SH, Brand Miller JC, Petocz P. Interrelationships among postprandial satiety, glucose and insulin responses and changes in subsequent food intake. *Eur J Clin Nutr.* 1996;50:788–97.

Holt SHA, Brand Miller JC, Petocz P. An insulin index of foods: the insulin demand generated by 1000-kJ portions of common foods. *Am J Clin Nutr.* 1997;66:1264–1276.

Holt SH, Brand-Miller JC, Stitt PA. The effects of equal-energy portions of different breads on blood glucose levels, feeling of fullness and subsequent food intake. *J Am Diet Assoc.* 2006;101:767–773.

Hussain SS y Bloom SR. The regulation of food intake by the gut-brain axis: implications for obesity. *Int J Obes.* 2013;37:625–33.

International Diabetes Federation, IDF, 2006. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. Disponible en: https://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Meta_def_final.pdf

Isaksson H, Rakha A, Andersson R, Fredriksson H, Olsson J, Åman P. Rye kernel breakfast increases satiety in the afternoon—an effect of food structure. *Nutr J.* 2011;11:10–31.

Isaksson H, Tillander I, Andersson R, Olsson J, Fredriksson H, Webb DL, Åman P. Whole grain rye breakfast-sustained satiety during three weeks of regular consumption. *Physiol Behav.* 2012;105:877–84.

International Association of Plant Bakers. AIBI Bread Market Report 2012. 2013. Disponible en: <http://www.aibi.eu/wp-content/uploads/AIBI-Bread-Market-report-2012.pdf>.

Jenkins DJ y Kendall CW. Resistant starches. *Curr Opin Gastroenterol.* 2000;16:178–183.

Jenkins DJ, Wolever TM, Taylor RH, Barker H, Fielden H, Baldwin JM, Bowling AC, Newman HC, Jenkins AL, Goff DV. Glycemic index of foods: a physiological basis for carbohydrate exchange. *Am J Clin Nutr.* 1981;34:362–6.

Johansson EV, Nilsson AC, Östman EM, Björck IM. Effects of indigestible carbohydrates in barley on glucose metabolism, appetite and voluntary food intake over 16 h in healthy adults. *Nutr J.* 2013;12:46.

Johnson SK, Thomas SJ, Hall RS. Palatability and glucose, insulin and satiety responses of chickpea flour and extruded chickpea flour bread eaten as part of a breakfast. *Eur J Clin Nutr.* 2005;59:169–176.

Juntunen KS, Niskanen LK, Liukkonen KH, Poutanen KS, Holst JJ, Mykkänen HM. Postprandial glucose, insulin and incretin responses to grain products in healthy subjects. *Am J Clin Nutr.* 2002;75:254–262.

Juntunen KS, Laaksonen DE, Poutane KS, Niskanen LK, Mykkänen HM. High-fiber rye bread and insulin secretion and sensitivity in healthy postmenopausal women. *Am J Clin Nutr.* 2003;77:385–391.

Karhunen LJ, Juvonen KR, Flander SM, Liukkonen KH, Lähteenmäki LL, Siloaho M, Laaksonen DE, Herzig KH, Uusitupa MI, Poutanen KS. A psyllium fiber-enriched meal strongly attenuates postprandial gastrointestinal peptide release in healthy young adults. *J Nutr.* 2010;140:737–44.

Kaur N y Gupta AK. Applications of inulin and oligofructose in health and nutrition. *J Biosci.* 2002;27:703–714.

Kellar KL, Kalwar RR, Dubois KA, Crouse D, Chafin WD, Kane BE. Multiplexed fluorescent bead-based immunoassays for quantitation of human cytokines in serum and culture supernatants. *Cytometry.* 2001;45:27–36.

Kellar KL y Douglass JP. Multiplexed microsphere-based flow cytometric immunoassays for human cytokines. *J Immunol Methods.* 2003;279:277–285.

Keogh J, Atkinson F, Eisenhauer B, Inamdar A, Brand-Miller J. Food intake, postprandial glucose, insulin and subjective satiety responses to three different bread-based test meals. *Appetite.* 2011;57:707–10.

Kristensen M, Jensen MG, Riboldi G, Petronio M, Bügel S, Toubro S, Tetens I, Astrup A. Wholegrain vs. refined wheat bread and pasta. Effect on postprandial glycemia, appetite, and subsequent *ad libitum* energy intake in young healthy adults. *Appetite.* 2010;54:163–9.

Kristensen M, Jensen MG. Dietary fibres in the regulation of appetite and food intake. Importance of viscosity. *Appetite.* 2011;56:65–70.

Konttinen H, Männistö S, Sarlio-Lähteenkorva S, Silventoinen K, Haukkala A. Emotional eating, depressive symptoms and self-reported food consumption. A population-based study. *Appetite.* 2010;54:473–9.

Lajous M, Boutron-Ruault MC, Fabre A, Clavel-Chapelon F, Romieu I. Carbohydrate intake, glycemic index, glycemic load, and risk of postmenopausal breast cancer in a prospective study of French women. *Am J Clin Nutr.* 2008;87:1384–1391.

Lang V, Bellisle F, Oppert JM, Craplet C, Bornet FR, Slama G, Guy-Grand B. Satiating effect of proteins in healthy subjects: a comparison of egg albumin, casein, gelatin, soy protein, pea protein, and wheat gluten. *Am J Clin Nutr.* 1998;67:1197–204.

Lavin JH, Wittert G, Sun WM, Horowitz M, Morley JE, Read NW. Appetite regulation by carbohydrate: role of blood glucose and gastrointestinal hormones. *Am J Physiol.* 1996;271:E209–14.

Leathwood y Pollet. Effects of slow release carbohydrates in the form of bean flakes on the evolution of hunger and satiety in man. *Appetite.* 1988;10:1–11.

Lee YP, Mori TA, Sipsas S, Barden A, Puddey IB, Burke V, Hall RS, Hodgson JM. Lupin-enriched bread increases satiety and reduces energy intake acutely. *Am J Clin Nutr.* 2006;84:975–980.

Leeman M, Ostman E, Björck I. Glycaemic and satiating properties of potato products. *Eur J Clin Nutr.* 2008;62:87–95.

Lejeune MP, Westerterp KR, Adam TC, Luscombe-Marsh ND, Westerterp-Plantenga MS. Ghrelin and glucagon-like peptide 1 concentrations, 24-h satiety, and energy and substrate metabolism during a highprotein diet and measured in a respiration chamber. *Am J Clin Nutr.* 2006;83:89–94.

Li S, Guérin-Deremaux L, Pochat M, Wils D, Reifer C, Miller LE. NUTRIOSE dietary fiber supplementation improves insulin resistance and determinants of metabolic syndrome in overweight men: a doubleblind, randomized, placebo-controlled study. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2010;35:773–82.

Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, Clarke M, Devereaux PJ, Kleijnen J, Moher D. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med.* 2009;21:6:e1000100.

Lieverse RJ, Jansen JB, Masclee AA, Lamers CB. Satiety effects of a physiological dose of cholecystokinin in humans. *Gut.* 1995;36:176–179.

Liljeberg HG, Lönner CH, Björck IM. Sourdough fermentation or addition of organic acids or corresponding salts to bread improves nutritional properties of starch in healthy humans. *J Nutr.* 1995;125:1503–1511.

Liljeberg HG y Björck IM. Delayed gastric emptying rate as a potential mechanism for lowered glycemia after eating sourdough bread: studies in humans and rats using test products with added organic acids or an organic salt. *Am J Clin Nutr.* 1996;64:886–893.

Little TJ, Pilichiewicz AN, Russo A, Phillips L, Jones KL, Nauck MA, Wishart J, Horowitz M, Feinle-Bisset B. Effects of intravenous glucagon-like peptide-1 on gastric emptying and intragastric distribution in healthy subjects: relationships with postprandial glycemic and insulinemic responses. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:1916–1923.

Liu SM, Stampfer MJ, Hu FB, Giovannucci E, Rimm E, Manson JE, Hennekens CH, Willett WC. Wholegrain consumption and risk of coronary heart disease: results from the Nurses' Health Study. *Am J Clin Nutr.* 1999;70:412–429.

Livesey G. Low-glycaemic diets and health: implications for obesity. *Proc Nutr Soc.* 2005; 64:105–113.

Livesey G, Taylor R, Hulshof T, Howlett J. Glycemic response and health – a systematic review and metaanalysis: relations between dietary glycemic properties and health outcomes. *Am J Clin Nutr*. 2008;87:S258–S268.

Lorenzen J, Frederiksen J, Hoppe C, Hvid R, Astrup A. The effect of milk proteins on appetite regulation and diet-induced thermogenesis. *Eur J Clin Nutr*. 2012;66:622–7.

Loria-Kohen V. Tesis Doctoral. Comparación de la utilidad de dos dietas hipocalóricas equilibradas con inclusión *versus* exclusión de pan en el tratamiento de pacientes con sobrepeso y obesidad. Departamento de Medicina. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid; 2010.

Loria-Kohen V, Gómez Candela C, Fernández Fernández C, Pérez Torres A, Villarino Sanz M, Bermejo LM. Impact of two low-calorie meals with and without bread on the sensation of hunger, satiety and amount of food consumed. *Nutr Hosp*. 2011;26:1155–1160.

Ludwig DS, Pereira MA, Kroenke CH, Hilner JE, Van Horn L, Slattery ML, Jacobs DR Jr. Dietary fiber, weight gain, and cardiovascular disease risk factors in young adults. *JAMA*. 1999a;282:1539–46.

Ludwig DS, Majzoub JA, Al-Zahrani A, Dallal GE, Blanco I, Roberts SB. High glycemic index foods, overeating, and obesity. *Pediatrics*. 1999b;103:E26.

Ludwig. Dietary glycemic index and obesity. *J Nutr*. 2000;130:280S–283S.

Ministerio de Alimentación, Agricultura y Medio Ambiente (MAGRAMA). Datos de consumo alimentario en España 2013.

Martínez-Rodríguez R y Gil A. Nutrient-mediated modulation of incretin gene expression: a systematic review. *Nutr Hosp*. 2012;27:46–53.

McKeown NM, Meigs JB, Liu S, Saltzman E, Wilson PWF, Jacques PF. Carbohydrate nutrition, insulin resistance, and the prevalence of the metabolic syndrome in the Framingham Offspring Cohort. *Diab Care*. 2004;27:538–546.

Melanson KJ, Westerp MS, Smith FJ, Campfield LA, Saris WHM. Blood glucose patterns and appetite in time blinded humans: carbohydrate *versus* fat. *Am J Clin Nutr*. 1999a;46:R337–R345.

Melanson KJ, Westerp-Plantega MS, Smith FJ, Campfield LA, Saris WHM. Blood glucose and meal patterns in time-blinded males, after aspartame, carbohydrate, and fat consumption, in relation to sweetness perception. *BJN*. 1999b;82:437–446.

Meyer J. Regulation of energy intake and the body weight, the glucostatic theory and the lipostatic hypothesis. *Ann N Y Acad Sci*. 1955;63:15–43.

Mofidi A, Ferraro ZM, Stewart KA, Tulk HM, Robinson LE, Duncan AM, Graham TE. The acute impact of ingestion of sourdough and whole-grain breads on blood glucose, insulin, and incretins in overweight and obese men. *J Nutr Metab.* 2012;2012:184710.

Monro. Redefining glycemic index for dietary management of postprandial glycemia. *J Nutr.* 2003;133:4256–4258.

Monro y Shaw. Glycemic impact, glycemic glucose equivalents, glycemic index, and glycemic load: definitions, distinctions, and implications. *Am J Clin Nutr.* 2008;87:237S–243S.

Moran TH, Ameglio PJ, Schwartz GJ, McHugh PR. Blockade of type A, not type B, CCK receptors attenuates satiety actions of exogenous and endogenous CCK. *Am J Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology.* 1992;262:R46–R50.

Mursu J, Virtanen JK, Rissanen TH, Tuomainen TP, Nykänen I, Laukkanen JA, Kortelainen R, Voutilainen S. Glycemic index, glycemic load, and the risk of acute myocardial infarction in Finnish men: The Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2011;21:144–149.

Murtaugh MA, Jacobs DR, Jacob B, Steffen LM, Marquart L. Epidemiological support for the protection of whole grains against diabetes. *Proceed Nutr Soc.* 2003;62:143–149.

Najjar AM, Parsons PM, Duncan AM, Robinson LE, Yada RY, Graham TE. The acute impact of ingestion of breads of varying composition on blood glucose, insulin and incretins following first and second meals. *Br J Nutr.* 2009;101:391–398.

Nilsson AC, Ostman EM, Holst JJ, Björck IM. Including indigestible carbohydrates in the evening meal of healthy subjects improves glucose tolerance, lowers inflammatory markers, and increases satiety after a subsequent standardized breakfast. *J Nutr.* 2008;138:732–739.

Novotni D, Curić D, Bituh M, Colić Barić I, Skevin D, Cukelj N. Glycemic index and phenolics of partially-baked frozen bread with sourdough. *Int J Food Sci Nutr.* 2011;62:26–33.

Oba S, Nagata C, Nakamura K, Fujii K, Kawachi T, Takatsuka N, Shimizu H. Dietary glycemic index, glycemic load, and intake of carbohydrate and rice in relation to risk of mortality from stroke and its subtypes in Japanese men and women. *Metabolism.* 2010;59:1574–1582.

Oh K, Hu FB, Cho E, Rexrode KM, Stampfer MJ, Manson JE, Liu S, Willett WC. Carbohydrate intake, glycemic index, glycemic load, and dietary fiber in relation to risk of stroke in women. *Am J Epidemiol.* 2005;161:161–169.

Organización Mundial de la Salud. Informe sobre la situación mundial de las enfermedades no transmisibles; 2010. Resumen de orientación. Disponible en: http://www.who.int/nmh/publications/ncd_report_summary_es.pdf

Ostman E, Granfeldt Y, Persson L, Björck I. Vinegar supplementation lowers glucose and insulin responses and increases satiety after a bread meal in healthy subjects. *Eur J Clin Nutr.* 2005;59:983–988.

Panahi S, Ezatagha A, Temelli F, Vasanthan T, Vuksan V. b-Glucan from two sources of oat concentrates affect postprandial glycemia in relation to the level of viscosity. *J Am Coll Nutr.* 2007;26:639–44.

Pannacciulli N, Le DS, Salbe AD, Chen K, Reiman EM, Tataranni PA, Krakoff J. Postprandial glucagon-like peptide-1 (GLP-1) response is positively associated with changes in neuronal activity of brain areas implicated in satiety and food intake regulation in humans. *Neuroimage.* 2007;35:511–517.

Parnell JA y Reimer RA. Weight loss during oligofructose supplementation is associated with decreased ghrelin and increased peptide YY in overweight and obese adults. *Am J Clin Nutr.* 2009;89:1751–1759.

Polonsky KS, Given BD, Van Cauter E. Twenty-four-hour profiles and pulsatile patterns of insulin secretion in normal and obese subjects. *J Clin Invest.* 1988;81:442–8.

Raben A, Tagliabue A, Christensen NJ, Madsen J, Holst JJ, Astrup A. Resistant starch: the effect on postprandial glycemia, hormonal response, and satiety. *Am J Clin Nutr.* 1994;60:544–51.

Reglamento (CE) 109/2008 por el que se modifica el Reglamento 1924/2006 relativo a las declaraciones nutricionales y de propiedades saludables en los alimentos. D.O.U.E. 13.2.2008.

Regand A, Chowdhury Z, Tosh SM, Wolever TMS, Wood P. The molecular weight, solubility and viscosity of oat beta-glucan affect human glycemic response by modifying starch digestibility. *Food Chem.* 2011;129:297–304.

Rietman A, Schwarz J, Tomé D, Kok FJ, Mensink M. High dietary protein intake, reducing or eliciting insulin resistance?. *Eur J Clin Nutr.* 2014;68:973–9.

Rizkalla SW, Laromiguiere M, Champ M, Bruzzo F, Boillot J, Slama G. Effect of baking process on postprandial metabolic consequences: Randomized trials in normal and type 2 diabetic subjects. *Eur J Clin Nutr.* 2007;61:75–183.

Ronda F, Gomez M, Quilez J. Prolonged frozen storage of partially-baked wheat bread increases in vitro slowly digestible starch after final bake. *Int J Food Sci Nutr.* 2010;61:624–629.

Ruiz E, Ávila JM, Valero T, Del Pozo S, Rodriguez P, Aranceta-Bartrina J, Gil A, González-Gross M, Ortega RM, Serra-Majem L, Varela-Moreiras G. Energy Intake, Profile, and Dietary Sources in the Spanish Population: Findings of the ANIBES Study. *Nutrients*. 2015;12:4739–62.

Sacks FM, Carey VJ, Anderson CA, Miller ER, Copeland T, Charleston J, Harshfield BJ, Laranjo N, McCarron P, Swain J, White K, Yee K, Appel LJ. Effects of high vs. low glycemic index of dietary carbohydrate on cardiovascular disease risk factors and insulin sensitivity: The OmniCarb randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312:2531–2541.

Sahyoun NR, Jacques PF, Zhang XL, Juan W, McKeown NM. Whole-grain intake is inversely associated with the metabolic syndrome and mortality in older adults. *Am J Clin Nutr*. 2006;83:124–131.

Sakata I, Nakamura K, Yamazaki M, Matsubara M, Hayashi Y, Kangawa K, Sakai T. Ghrelin-producing cells exist as two types of cells, closed- and opened-type cells, in the rat gastrointestinal tract. *Peptides*. 2002;23:531–536.

Salmeron J, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz GA, Wing AL, Willet WC. Dietary fiber, glycemic load and risk of non-insulin-dependent diabetes in women. *Journal of the American Medical Association*. 1997;277:472–477.

Scazzina F, Siebenhandl-Ehn S, Pellegrini N. The effect of dietary fibre on reducing the glycaemic index of bread. *Br J Nutr*. 2013;109:1163–1174.

Schatzkin A, Mouw T, Park Y, Subar AF, Kipnis V, Hollenbeck A, Leitzmann MF, Thompson FE. Dietary fiber and whole-grain consumption in relation to colorectal cancer in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Am J Clin Nutr*. 2007;85:1353–1360.

Schwartz MW, Woods SC, Porte D, Seeley RJ, Baskin DG. Central nervous system control of food intake. *Nature*. 2000;404:661–71.

Schmidt PT, Näslund E, Grybäck P, Jacobsson H, Holst JJ, Hilsted L, Hellström PM. A role for pancreatic polypeptide in the regulation of gastric emptying and short-term metabolic control. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:5241–6.

Simpson K, Parker J, Plumer J, Bloom S. CCK, PYY and PP: the control of energy balance. *Handb Exp Pharmacol*. 2012:209–30.

Skrabanja V, Liljeberg Elmståhl HG, Kreft I, Björck IM. Nutritional properties of starch in buckwheat products: Studies in vitro and in vivo. *J Agric Food Chem*. 2001;49:490–496.

Slavin J. Whole grains and human health. *Nutr Res Rev*. 2004;17:99–110.

Slavin JL. Dietary fibre and body weight. *Nutrition*. 2005;21:411–8.

Smeets AJ, Soenen S, Luscombe-Marsh ND, Ueland O, Westerterp-Plantenga MS. Energy expenditure, plasma ghrelin, glucagon-like peptide-1, PYY concentrations, and satiety following a single high protein lunch. *J Nutr.* 2008;138:698–702.

Smith G. Cholecystokinin: A molecular negative-feedback control of eating. En: DW Pfaff AP, Arnold AM, Etgen RT. Rubin (Eds.), *Hormones, brain and behaviour*.143–152;2002.

Sørensen LB, Møller P, Flint A, Martens M, Raben A. Effect of sensory perception of foods on appetite and food intake: A review of studies on humans. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2003;27:1152–1166.

Speechly DP y Buffenstein R. Appetite dysfunction in obese males: evidence for role of hyperinsulinaemia in passive overconsumption with a high fat diet. *Eur J Clin Nutr.* 2000;54:225–33.

Strader AD y Woods SC. Gastrointestinal hormones and food intake. *Gastroenterology.* 2005;128:175–91.

Stringer DM, Taylor CG, Appah P, Blewett H, Zahradka P. Consumption of buckwheat modulates the post-prandial response of selected gastrointestinal satiety hormones in individuals with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism.* 2013;62:1021–31.

Tejera Osuna, I. *El libro del pan*. Madrid: Alianza editorial;1993.

The R project statistical computing [último acceso junio 2015]. Disponible en: <http://www.r-project.org/>.

Thomas DE, Elliott EJ, Baur L. Low glycaemic index or low glycaemic load diets for overweight and obesity. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;18:CD005105.

Tschop M, Wawarta R, Riepl RL, Friedrich S, Bidlingmaier M, Landgraf R, Folwaczny C. Post-prandial decrease of circulating human ghrelin levels. *J Endocrinol Invest.* 2001;24:RC19–RC21.

Union Internationale de la Boulangerie et de la Boulangerie-Pâtisserie (UIB). Consumo Anual de Pan. Disponible en: <http://worldbakersconfectioners.org/annual-bread-consumption/?lang=es#>.

Ulmius M, Johansson A, Onning G. The influence of dietary fibre source and gender on the postprandial glucose and lipid response in healthy subjects. *Eur J Nutr.* 2009;48:395–402.

United States Department of Agriculture (USDA), 2015. Producción Mundial de Trigo. Disponible en: <https://www.produccionmundialtrigo.com/>.

Van Amelsvoort JM y Weststrate JA. Amylose-amylopectin ratio in a meal affects postprandial variables in male volunteers. *Am J Clin Nutr.* 1992;55:712–8.

Van Dam RM, Grievink L, Ocké MC, Feskens EJ. Patterns of food consumption and risk factors for cardiovascular disease in the general Dutch population. *Am J Clin Nutr.* 2003;77:1156–1163.

Varela, G. El pan en la alimentación de los españoles; Madrid: Eudema; 1991.

Venn BJ y Green TJ. Glycemic index and glycemic load: Measurement issues and their effect on diet-disease relationships. *Eur J Clin Nutr.* 2007;61:S122–S131.

Verdich C, Flint A, Gutzwiller GP, Näslund E, Beglinger C, Hellström PM, Long SJ, Morgan LM, Holst JJ, Astrup A. A meta-analysis of the effect of glucagon-like peptide-1 (7–36) amide on *ad libitum* energy intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001a;86:4382.

Verdich C, Toubro S, Buemann B, Lysgard MJ, Juul HJ, Astrup A. The role of postprandial releases of insulin and incretin hormones in meal-induced satiety—effect of obesity and weight reduction. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2001b;25:1206–14.

Vitaglione P, Lumaga RB, Stanzione A, Scalfi L, Fogliano V. beta-Glucan-enriched bread reduces energy intake and modifies plasma ghrelin and peptide YY concentrations in the short term. *Appetite.* 2009;53:338–344.

Vuksan V, Jenkins AL, Diaz AG, Lee AS, Jovanovski E, Rogovik AL, Hanna A. Reduction in postprandial glucose excursion and prolongation of satiety: possible explanation of the long-term effects of whole grain Salba (*Salvia hispanica* L.). *Eur J Clin Nutr.* 2010;64:436–438.

Warren JM, Henry CJ, Simonite V. Low glycemic index breakfasts and reduced food intake in preadolescent children. *Pediatrics.* 2003;112:414.

Weickert MO, Spranger J, Holst JJ, Otto B, Koebnick C, Möhlig M, Pfeiffer AF. Wheat-fibre-induced changes of postprandial peptide YY and ghrelin responses are not associated with acute alterations of satiety. *Br J Nutr.* 2006;96:795–798.

Wolever TMS y Jenkins DJA. The use of the glycemic index in predicting the blood glucose response to mixed meals. *Am J Clin Nutr.* 1986;43:167–72.

Wolever TMS. Glycemic index *versus* glycemic response: nonsynonymous terms. *Diabetes Care.* 1992;15:1436–1437.

Wolever. Índice glucémico. Clasificación fisiológica de los hidratos de carbono de la dieta. Editorial Acribia SA, Zaragoza, España;2008.

Wolever, TM. Is glycaemic index (GI) a valid measure of carbohydrate quality? *Eur J Clin Nutr.* 2013;67: 522–531.

World Health Organization (WHO) Global Database on Body Mass Index, 2014. BMI classification. Disponible en: http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html.

Woo R, Kissileff HR, Pi-Sunyer FX. Elevated postprandial insulin levels do not induce satiety in normal-weight humans. *Am J Physiol.* 1984;47:R745–9.

Wren AM, Seal LJ, Cohen MA, Brynes AE, Frost GS, Murphy KG, Dhillon WS, Ghatei MA, Bloom SR. Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:5992.

Yuan JY, Smeele RJ, Harington KD, van Loon FM, Wanders AJ, Venn BJ. The effects of functional fiber on postprandial glycemia, energy intake, satiety, palatability and gastrointestinal wellbeing: a randomized crossover trial. *Nutr J.* 2014;28:13–76.

Yusof BN, Abd Talib R, Karim NA, Kamarudin NA, Arshad, F. Glycaemic index of four commercially available breads in Malaysia. *Int J Food Sci Nutr.* 2009;60:487–496.

ANEXOS

**ANEXO I. MODIFICATION OF APPETITE BY BREAD CONSUMPTION: A SYSTEMATIC REVIEW
OF RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS**

De: fergc@foodsci.umass.edu

Fecha: 15/08/2015 15:33

Asunto: Critical Reviews in Food Science and Nutrition - Decision on Manuscript ID BFSN-2015-1754

Para: mdmesa@ugr.es

Cc:

15-Aug-2015

Dear Dr Mesa:

Ref: MODIFICATION OF APPETITE BY BREAD CONSUMPTION: A SYSTEMATIC REVIEW OF RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS

Our referees have now considered your paper and have recommended publication in Critical Reviews in Food Science and Nutrition. We are pleased to accept your paper in its current form which will now be forwarded to the publisher for copy editing and typesetting. The reviewer comments are included at the bottom of this letter.

You will receive proofs for checking, and instructions for transfer of copyright in due course; once the Taylor and Francis production department receives and performs an initial check on your article, they will send you a link to complete your online article publishing agreement. This is an essential step. Your completed agreement must be accepted by the publisher before we can publish any version of your paper.

The publisher also requests that proofs are checked and returned within 48 hours of receipt.

Thank you for your contribution to Critical Reviews in Food Science and Nutrition and we look forward to receiving further submissions from you.

Sincerely,

Dr Clydesdale

Editor, Critical Reviews in Food Science and Nutrition

fergc@foodsci.umass.edu, bak324@gmail.com

Carolina Gonzalez-Anton¹, Reyes Artacho², Maria D. Ruiz-Lopez³, Angel Gil^{1,4}, Maria D. Mesa^{1*}

¹Department of Biochemistry and Molecular Biology II, Institute of Nutrition and Food Technology “Jose Mataix”, Center of Biomedical Research, University of Granada, Granada, Spain

²Department of Nutrition and Food Sciences, Faculty of Pharmacy, University of Granada, Spain.

³Department of Nutrition and Food Sciences, Institute of Nutrition and Food Technology “Jose Mataix”, University of Granada, Granada, Spain

⁴Institute of Biohealth Research, “ibs. GRANADA”, Spain

RUNNING TITLE: BREAD AND APPETITE

Address correspondence and reprint requests to:

Dr. Maria Dolores Mesa

Department of Biochemistry and Molecular Biology Molecular II, Institute of Nutrition and Food Technology, Center of Biomedical Research, University of Granada. Avda. del Conocimiento s/n 18016 Granada, Spain

Tel: +34 958 241000 Ext. 20314; Fax: +34 958 248960

E-mail: mdmesa@ugr.es

Keywords: Bread, energy intake, gastrointestinal hormones, satiation, satiety response, obesity

Abstract

The inclusion of different ingredients or the use of different baking technologies may modify the satiety response to bread, and aid in the control of food intake. The aim of this study was to perform a systematic search of randomized clinical trials on the effect of bread consumption on appetite ratings in humans. The search equation was ("Bread"[MeSH]) AND ("Satiating"[MeSH] OR "Satiety response"[MeSH]), and the filter `clinical trials`. As a result of this procedure, 37 publications were selected. The satiety response was considered as the primary outcome. The studies were classified as follows: breads differing in their flour composition, breads differing in ingredients other than flours, breads with added organic acids or breads made using different baking technologies. Additionally, we have revised the data related to the influence of bread on glycemic index, insulinemic index and postprandial gastrointestinal hormones responses. The inclusion of appropriate ingredients such as fiber, proteins, legumes, seaweeds and acids into breads and the use of specific technologies may result in the development of healthier breads that increase satiety and satiation, which may aid in the control of weight gain and benefit postprandial glycemia. However, more well-designed randomized control trials are required to reach final conclusions.

Introduction

Bread, a staple food made of flour, water, and yeast, is the most common cereal-based food consumed in the world. Bread supply varies greatly among countries. In Europe, Poland, Greece and Denmark, bread consumption has been estimated as 70 kg/capita/yr, followed by Ireland with 68 kg/capita/yr and Hungary and Holland with 60 kg/capita/yr, whereas in countries that belong to the Mediterranean area, bread consumption ranges from 44 to 46 kg/capita/yr in Spain and Italy, respectively. In the USA, bread consumption is 43 kg/capita/yr and it ranges in Latin American countries from 31 kg/capita/yr in Brazil to 96 kg/capita/yr in Chile (Figure 1, Union of International Bakeries, UIB, 2006). Indeed, bread contributes the highest proportion of carbohydrates to the diet according to the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study: 14-37% among men and 13-30% among women (Cust et al., 2009), and 10% in the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) study (O'Neil et al., 2012). Bread is also an important source of proteins, fiber, minerals, B vitamins and bioactive compounds (Fardet, 2010).

The health-beneficial effects of the regular intake of wholegrain cereals, including bread, on the reduction of risk factors related to non-communicable chronic diseases, such as cardiovascular diseases, type 2 diabetes, certain types of cancer and gastrointestinal pathologies, have been previously reported (Slavin, 2004; Venn and Green, 2007; Gil et al., 2011). However, the influence of bread consumption on obesity and body weight regulation is unclear. Dietary patterns that include whole-grain bread do not influence weight gain and may be beneficial in maintaining body weight; nevertheless, dietary patterns including refined bread could be

related to an excess of abdominal fat (Bautista-Castaño and Serra-Majem, 2012). The results of the PREDIMED (PREvención con Dieta MEDiterránea) study (with 4 years of follow-up in Spain) showed that decreasing total and white bread, but maintaining whole-grain bread consumption in the setting of a Mediterranean lifestyle, could help to reduce weight and abdominal fat gain (Bautista-Castaño et al., 2013). Figure 1 shows bread supply versus the obesity prevalence in selected European and American countries. Although a general belief holds that obesity is associated with bread consumption, this issue is controversial. A recent review has stated that there is no relationship between weight gain and bread consumption (Bautista-Castaño and Serra Majem, 2012). An examination of actual data (Figure 1) reveals that in fact, there is no relationship between bread supply and the prevalence of obesity (Organisation for Economic Co-operation and Development, OECD, 2014). In fact, it is important to establish the actual impact of bread consumption on obesity prevalence. Moreover, besides bread being one of the most restricted foods in popular hypocaloric diets, it has been observed that the inclusion of bread in a low-calorie diet designed for weight loss favored a better evolution of dietetic parameters and increased the sensation of satiety after eating, which could help foster greater adherence to those types of diet (Loria-Kohen et al., 2011, 2012). Satiety is a process that leads to the inhibition of future eating with a decline in hunger and increased fullness after a meal has finished, whereas satiation is a process that leads to the termination of eating. Their regulation is related not only to food characteristics but also to some gastrointestinal peptides that are released following food consumption and that have a role in appetite control. These gastrointestinal hormones include the gastric peptide ghrelin, the pancreatic peptides insulin and amylin, as well as the gastrointestinal peptides glucagon-like peptide-1 (GLP- 1), gastric inhibitory peptide (GIP), pancreatic polypeptide (PP), peptide YY (PYY) and cholecystokinin (CCK) (Blundell et al., 2010). Bread provides an ideal matrix through which functionality could be delivered to the consumer in an accepted and convenient food (Hobbs et al., 2014). The nutritional profile of bread may be improved by the addition of different types of flours and new ingredients, by modifying its structural characteristics or by changing baking conditions (technological aspects). All these modifications may influence its traditionally high glycemic index (GI), thus optimizing the blood glucose and insulin responses (Rizkalla et al., 2007; Najjar et al., 2009), and contributing to enhanced satiety (Poutanen et al., 2014; Gonzalez-Anton et al., 2015). Therefore, promoting healthier bread formulation could be an important public health strategy in the prevention and treatment of obesity and associated metabolic disorders (Burton et al., 2011; Munsters and Saris, 2014). As far as we know, there are no systematic reviews regarding the contribution of bread to satiety, including behavioral aspects related to gastrointestinal peptides. Therefore, the aim of the present study was to review systematically the scientific evidence regarding the effect of bread consumption on appetite ratings in humans.

Methods

This review was conducted in accordance with Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) statement for Reporting Systematic Reviews and Meta-analysis of Studies that Evaluate Health Care Interventions (Liberati et al., 2009). The research question in this systematic review was “Does bread have a satiating effect on healthy or chronic disease populations?” The review included all randomized controlled trials (RCTs) with prospective, parallel or crossover designs in healthy, overweight or obese, type 2 diabetics and metabolic syndrome subjects, in which the effect of different types of bread was compared with that of a control, which was mainly wheat white bread (WWB). Satiety evaluation was considered as the primary outcome, whereas the glycemic, insulinemic and gastrointestinal hormones responses were secondary outcomes. Only articles, or at minimum the abstracts, in English were considered; however, no restriction was placed on publication type or the sample size.

Inclusion and exclusion criteria

For a study to be considered, a dietary intervention had to be conducted with different types of bread, including the following: 1) breads evaluated without concomitant intake of any other food, except for water and 2) breads ingested together with other traditional breakfast foods (as breakfast). Studies were excluded for the following reasons: 1) the satiety of different foods other than bread was evaluated or studies in which bread was only used as a control, 2) the satiety for complete breakfasts or diets that included bread with the other foods was evaluated; however, the objectives were to analyze peptides involved in appetite regulation without evaluation of the appetite profile derived from bread consumption. The gastrointestinal peptides may provide supplementary information, but they are insufficient by themselves to evaluate the satiating effect of food (Health Canada, 2012).

Participants

Eligible participants were individuals of all ages, either healthy or affected by any chronic disease, who were mainly overweight or obese, including those with type 2 diabetes and metabolic syndrome. There were no restrictions based on gender, ethnicity, study setting or other characteristics.

Types of intervention

We selected postprandial RCTs that evaluated appetite scores after a single intake of the experimental bread. We also included two sustained RCTs that evaluated appetite scores after repetitive intakes of

experimental breads during a specific period to observe differences in satiety between a diet including bread and without it (Bodinhams et al., 2011; Loria-Kohen et al., 2011).

Methods for measuring satiety and satiation

Satiety and satiation are processes that affect eating behavior. Satiety is measured by the magnitude or duration of changes in subjective ratings of appetite-related sensations with or without the measurement of energy intake (EI, kcal or kJ) at a subsequent meal. The method commonly used is a self-reported scale, such as Visual Analogue Scales (VAS), which consist of a 100-150 mm horizontal line, anchored at each end with opposing extremes of a specific scale (for example, "not at all hungry" to "extremely hungry"). The volunteers consumed a standardized breakfast and completed appetite rating VAS every 30 min during the postprandial period (Flint et al., 2000). Other satiety measures employed were the rating scale (Holt et al., 1995) and the satiety index (SI) developed also by Holt et al. (1995), which is a measure of the potency of a food to satisfy hunger relative to WWB (index of 100). Foods scoring higher than 100 are more satisfying than WWB and those lower than 100 are less satisfying. The Haber scale (Haber et al., 1977) is a scoring system graded from minus 10, representing extreme hunger, to plus 10, representing extreme satiety. Satiation is measured experimentally through the study participant's *ad libitum* consumption of the food under investigation during an eating occasion usually four hours after the food intake, when participants are provided with a large pre-weighed *ad libitum* homogeneous meal (Blundell et al., 2010).

Main stages of the systematic review

Information was recovered using Medical Subject Headings (MeSH) developed by the U.S. National Library of Medicine. Neither subheadings nor entry terms were employed. The most suitable [MeSH] terms for this systematic review were "bread", "satiation" and "satiety response". The filters used were "Clinical trials" and "Humans." Search equations were developed to use on the MEDLINE database, via PubMed, by Boolean connectors. The search equation was adapted for the SCOPUS, EMBASE and LILACS databases, although LILACS yielded no results. The search was conducted from the beginning of the literature until February 2015. The search equation was: #1 ("Bread"[MeSH]) AND ("Satiation"[MeSH] OR "Satiety response"[MeSH]) using clinical trials as a filter, with 123 results without restriction on the publication date until the search date, yielding 41 results from Medline, 61 from SCOPUS and 25 from EMBASE. Data collection The main stages in the classification of studies for this systematic review are depicted in Figure 2. The titles, abstract sections and keywords of every record obtained (n=142) by the search in all databases were examined by two reviewers (CGA and RA) to identify potentially eligible studies. No additional records were identified through other sources. Duplicated records were eliminated (n=11). The reviewers screened all references (n=131) and excluded those evidently ineligible for inclusion (n=94). Finally, each reviewer assessed all of the

remaining full texts for eligibility (n=37) independently and made a determination. In cases of disagreement, a consensus was reached on the final list after discussion among the Committee of Evaluation Members (AG, MDM and MDRL) and some full-text articles were excluded (n=11). Finally, a total of 28 RCTs, 19 from MEDLINE, 7 from SCOPUS and 2 from EMBASE were selected (Figure 1).

Data extraction

Two reviewers (CGA, RA) entered the data into a database and discrepancies between them were resolved by a third reviewer (MDM). Missing data were obtained from the authors whenever possible, applied on specific forms to avoid bias.

Assessment of quality

The quality of each publication was validated by applying the Consolidated Standard for the Reporting of Randomized Clinical Trials (CONSORT) checklist for RCTs. It ensures that publications follow quality guidelines (Moher et al., 2010; Schulz et al., 2010). We developed a modified quantitative scale by assigning a value to each item in the list, based on Rangel-Huerta et al. (2012), assigning a quality score ranging from 0 to 30 (low to excellent). Studies with scores lower than 14 were classified as low quality, from 14 to 18 as moderate quality, from 21 to 24 as good quality, from 24 to 27 as very good quality, and from 27 to 30 as excellent quality.

Results

Table 1 lists the 28 articles selected for inclusion in this review, grouped according to the different added flours, other ingredients, the addition of organic acids and modifications in the baking technological methods. The table also indicates the CONSORT score, type of study/participants, intervention, satiety evaluation, primary outcomes and conclusions.

Breads differing in their flour composition

Of the 28 selected articles, 10 reported data on the effect of different types of flours or grains by such products on breads and their satiety effects. Eight out of 10 studies were in healthy adults, one was in overweight/obese subjects and one examined type 2 diabetic patients. The sample size ranged from 10 to 104. Quality scores for these 10 studies ranged from low to moderate (10 to 18) by the CONSORT scale. The following different products were studied: buckwheat flour (Skrabanja et al., 2001), lupin flour (Hall et al., 2005; Lee et al., 2006; Keogh et al., 2011), wholemeal bread (Holt et al., 2006), and whole-grain breads (Kristensen et al., 2010; Bodinham et al., 2011; Breen et al., 2013; Forsberg et al., 2014). The sustained study conducted by Loria-Kohen et al. (2011) evaluating the satiety response for a hypocaloric diet with or without

WWB was also included. The appetite profile was assessed using three different tools; six of the 10 articles used the VAS (Lee et al., 2006; Kristensen et al., 2010; Bodinham et al., 2011; Loria-Kohen et al., 2011; Breen et al., 2013; Forsberg et al., 2014). The Holt et al. scale (Holt et al., 1995) was employed three times (Hall et al., 2005; Holt et al., 2006; Keogh et al., 2011). The SI was used twice (Hall et al., 2005; Holt et al., 2006) and only one article used the scale developed by Haber et al. (1977) (Skrabanja et al., 2001). Seven of 10 articles calculated the EI after an *ad libitum* lunch. Skrabanja et al. (2001) studied a baked bread made with 50% boiled buckwheat groats versus WWB as a control. The tested products provided 50 g of available carbohydrates. They reported that the postprandial satiety ratings (area under the curve, AUC) were not different after the ingestion of the buckwheat bread, whereas the GI and insulinemic index (InI) values were significantly reduced with the buckwheat bread compared with the WWB. Hall et al. (2005), Lee et al. (2006) and Keogh et al. (2011) studied different lupin breads. Hall et al. (2005) evaluated a WWB made with 10% Australian sweet lupin flour, which is rich in fiber and proteins compared with the WWB. These authors reported that the lupin flour bread did not affect subsequent satiety or *ad libitum* EI compared with the WWB. The GI was significantly lower, whereas the InI was significantly higher for the Australian lupin flour bread compared with the WWB. Lee et al. (2006) evaluated a bread formulated by substituting 40% of the wheat flour with lupin kernel flour compared with the WWB. They conducted a crossover-designed study as follows: 1) WWB at breakfast and WWB at lunch; 2) WWB at breakfast and lupin bread at lunch; 3) lupin bread at breakfast and WWB at lunch; and 4) lupin bread at breakfast and lupin bread at lunch. They described higher significant variations of fullness, satisfaction and prospective consumption when subjects consumed the bread made with lupin kernel flour compared with the WWB at breakfast. Additionally, when the lupin bread was consumed at breakfast, a significantly lower EI at lunch was observed compared with the WWB. Alternatively, a significant time-by-treatment interaction for glucose was found, but not for insulin response, whereas the incremental glucose and insulin AUCs were significantly lower for the lupin bread than that for the WWB. Keogh et al. (2011) tested three different breads: lupin bread (40%), a wholemeal and seeds bread (containing wheat, rye, soy, milk, triticale, oats and barley) and WWB as a control. In this case, the lupin bread also contained wholegrain rye flour and wholegrain lupin. Higher fullness responses were registered for the lupin bread and the wholemeal and seeds bread compared with the WWB. No differences were detected in the mean energy and fat intakes (kJ) between the lupin bread and the WWB breakfasts, although the subjects consumed less food (g) following the lupin bread than the WWB. Additionally, subjects consumed significantly less energy following the wholemeal and seeds bread compared with the WWB. Moreover, postprandial glucose and insulin levels were lower after consumption of the two experimental breads compared with the WWB. Holt et al. (2006) studied the fullness responses and SI of different types of wheat breads supplying 238 kcal but containing different amounts of macronutrients and fiber, that is, coarse white bread (135 g of bread with 11.9 g of protein, 0.4 g of fat, 63.7

g of carbohydrates and 15.9 g of fiber), wholemeal fruit bread (109 g of bread with 10.2 g of protein, 1.7 g of fat, 51.2 g of carbohydrates and 10.2 g of fiber), protein-and-fiber-rich bread (135 g of bread with 11.9 g of protein, 1.2 g of fat, 63.7 g of carbohydrates and 19.9 g of fiber), high-fiber bread (148.2 g of bread with 9.6 g of protein, 1.4 g of fat, 76.5 g of carbohydrates and 33.5 g of fiber), high protein bread with 100% wholegrain (116.1 g of bread with 13.7 g of protein, 1.4 g of fat, 58.0 g of carbohydrates and 17.1 g of fiber) and low-fat, high-moisture bread with 100% wholegrain and added sesame seeds to the top crust, (162.5 g of bread with 9.6 g of protein, 1.0 g of fat, 76.5 g of carbohydrates and 23.9 g of fiber). They concluded that the SI of the high-fiber, coarse white, protein-and-fiber-rich and the low-fat, high-moisture breads were higher than those of the WWB and wholemeal fruit breads. Furthermore, the low-fat, high-moisture bread's SI was also greater than that of the high protein bread. The subsequent EI at the *ad libitum* lunch consumed at the end of the 120 min experimental session was related negatively to the mean SI and fullness, and positively to prospective consumption. Glucose AUC was significantly higher after the intake of the coarse white bread than after the high protein, wholemeal fruit and protein-and-fiber-rich breads. Kristensen et al. (2010) studied a wholegrain wheat bread compared with a WWB as a control, both providing 50 g of available carbohydrates. They found that wholegrain wheat bread resulted in increased satiety and fullness, and reduced hunger and prospective consumption compared with WWB. There was no significant difference on subsequent *ad libitum* EI at the lunch meal between the breads. Moreover, wholegrain wheat bread gave smaller AUCs for the desire to eat something rich in fat or something sweet, savory or salty compared with the WWB. Finally, the glucose responses were similar for the wholegrain wheat bread and the WWB. Bodinham et al. (2011) performed a sustained study in which the participants consumed a wholegrain wheat bread roll providing 48 g of whole grains per serving daily for three weeks, compared with a refined-grain WWB as a control. At the beginning and at the end of the 3-week intervention period, the participants underwent a postprandial test. The authors reported no significant differences between the interventions with both breads for any VAS ratings or for the EI at the *ad libitum* test meals. Alternatively, Breen et al. (2013) tested four breads in type 2 diabetes patients who participated in an acute interventional study using a bread made of wholemeal wheat flour and buttermilk, a wholegrain wheaten bread, a pumpnickel rye bread and WWB, all providing 50 g of available carbohydrate. No significant differences in the fullness, satisfaction, hunger or prospective consumption AUCs among any of the four breads were detected. The mean AUCs for blood glucose and insulin were significantly lower for pumpnickel bread compared with the whole-grain bread, but did not differ among any of other breads. In contrast, Forsberg et al. (2014) investigated a wholegrain rye crisp bread (rich in arabinoxylan -8.2%-, β -glucan -1.9%- and fructan -2.9%-) compared with WWB. These breads were served as part of a standardized isocaloric breakfast, using two different portion sizes at breakfast: a relatively high intake of bread (providing 282 kcal) and energy (592 kcal), and a lower intake of bread (providing 228 kcal) and energy (376 kcal). Participants felt less hunger and

desire to eat, and higher fullness after eating the wholegrain rye crisp bread compared with the WWB. The results were more robust and/or more consistent when the test meal portion was 20% smaller, and only on that occasion was the subsequent *ad libitum* EI approximately 8% lower after the wholegrain rye crisp bread than after the WWB. Finally, Loria-Kohen et al. (2011) conducted an investigation that involved following a hypocaloric diet with and without WWB (with the same amount of carbohydrates). Appetite ratings were evaluated using VAS at the start of the study and after 16 weeks of the intervention. At the end of the study, they found differences in the answers to the question "How satiated do you feel right now?" The group that consumed the menu with bread experienced a greater sensation of satiety, obtaining higher significant values 60 and 90 min after eating.

Breads differing in ingredients other than flours

Apart from different flours, the influence of the addition of other ingredients to breads on satiety capacity has been assessed. Nine of the selected articles are included here. The different ingredients evaluated were β -glucan (Vitaglione et al., 2009), β -glucan and arabinoxylan (Hartvigsen et al., 2014), wheat fiber or oat fiber (Weickert et al., 2006), guar gum (Ellis et al., 1981; Ekström et al., 2013), fruit-derived fiber and a mix of soluble and insoluble fibers (Yuan et al., 2014), fruits, fiber and proteins (Gonzalez-Anton et al., 2015), *Ascophyllum nodosum* seaweed (Hall et al., 2012) and *Salvia hispanica* L. (popularly called chia) (Vuksan et al., 2010). Seven studies were conducted in healthy adults, one in overweight males and one in patients diagnosed with metabolic syndrome. The sample sizes ranged from 11 to 83 and the quality scores for these articles ranged from low to good quality (11 to 24) by the CONSORT scale. VAS were used by Hall et al. (2012), Vitaglione et al. (2009), Vuksan et al. (2010), Ekström et al. (2013), Hartvigsen et al. (2014), Yuan et al. (2014) and Gonzalez-Anton et al. (2015). The Holt et al. scale (Holt et al., 1995) was employed by Weickert et al. (2006), whereas Ellis et al. (1981) used the Haber scale (Haber et al., 1977). Five of the nine articles calculated the EI after an *ad libitum* lunch (Vitaglione et al., 2009; Hall et al., 2012; Hartvigsen et al., 2014; Yuan et al., 2014; Gonzalez-Anton et al., 2015). Vitaglione et al. (2009) compared the satiety effect of an enriched β -glucan WWB (3%), with a WWB as a control. The results were divided by time AUC from baseline to 60 min (AUC60) and AUC from 60 min to 180 min (AUC60-180). There was no difference between the mean AUC60 of the appetite scores at 60 min. However, for AUC60-180, a 49% reduction in hunger was obtained as well as a 25% increase in fullness and a 55% increase in satiety after consuming the β -glucan-enriched bread compared with the WWB. The *ad libitum* lunch EI showed a significant 19% reduction after the β -glucan-enriched bread compared with the WWB. Regarding postprandial glycemia, over 180 min after the intervention, the mean blood glucose was significantly lower after the intake of the β -glucan-enriched bread than after the WWB. There was no difference in insulin response. Plasma ghrelin AUC60–180 was lower (23%) and PYY AUC0-180 was higher (16%) after the β -glucan enriched bread compared with the

WWB. Hartvigsen et al. (2014) compared the appetite response of three different types of bread: WWB with concentrated arabinoxylan (24%), WWB with β -glucan (13.3% β -glucans and 1.2% arabinoxylan) and a rye bread with kernels, rich in both arabinoxylan and β -glucans (49% of rye kernels), with WWB as a control. All breads provided 50 g of available carbohydrates. The three breads induced higher postprandial satiety and lower hunger and prospective consumption AUCs than the WWB. Additionally, the arabinoxylan and the rye kernel breads resulted in higher fullness AUC than the WWB. There was no effect of the different types of bread on *ad libitum* EI. Postprandial glycemic responses were significantly lower after the β -glucan and the rye kernel breads consumption than after the WWB, whereas the postprandial insulin responses were significantly higher after the arabinoxylan bread, the WWB and the β -glucan bread than after the rye kernel bread. Moreover, the insulin response was higher for the arabinoxylan bread compared with the β -glucan bread. GIP secretion was lower after the rye kernel bread compared with the other breads. Furthermore, at the initial postprandial period (0-120 min), GIP secretion was lower after the intake of the β -glucan bread compared with the WWB. Ghrelin secretion was lower after the consumption of the arabinoxylan bread compared with the rye kernel bread. In contrast, GLP-1 peak values were higher after the arabinoxylan bread than after the β -glucan and the rye kernel breads, although the rye kernel bread induced higher GLP-1 responses in the late postprandial period (240–270 min) than the other three breads (Hartvigsen et al., 2014). In a recently published study from our research group, the consumption of a cereal-based bread, containing a variety of cereal flours (wheat, oat, and spelt), 22% dried fruits (figs, apricots, raisins, and prunes) and with both fiber (7% from wheat cross-linked maltodextrins and pea) and proteins (10–11% from wheat gluten and hydrolyzed wheat proteins) contributed to appetite control by reducing hunger and enhancing satiety compared with a control isocaloric and isofatty breakfast. Consumption of this bread decreased postprandial glycemia and insulinemia compared with the WWB. Additionally, we reported that the postprandial variation of plasma ghrelin, GIP and GLP-1 was lower, whereas PP release was higher after the cereal-based bread compared with the WWB (Gonzalez-Anton et al., 2015). The addition of 10.5 g wheat fiber (insoluble fiber) or 10.6 g oat fiber (soluble β -glucan fiber) per bread portion did not induce differences in postprandial hunger compared with a low-fiber bread, as assessed by time and by treatment. Furthermore, postprandial responses of PYY and ghrelin were blunted after the intake of the wheat fiber bread but not after the oat-fiber enriched bread (Weickert et al., 2006). Recently, Yuan et al. (2014) determined the satiating effects of two WWBs enriched in fruit fiber (216 g: 1.6% soluble and 8.8% insoluble) or FibreMax™ (216 g: 3.5% soluble and 7.3% insoluble) compared with a control WWB. There were no differences in the ratings of hunger, satisfaction, fullness, prospective consumption, or EI between the experimental and control breads. They reported that the consumption of either fiber-rich breads reduced postprandial glycemia compared with the WWB. Ellis et al. (1981) studied the effect 50, 100 and 150 g guar gum/kg bread, incorporated as a replacement for wheat flour into WWB. They reported no significant

differences in postprandial appetite ratings between the tested breads and the control WWB. The highest satiety score was obtained for the 150 g guar gum/kg, although this bread appeared to be unacceptable for volunteers. No significant differences in postprandial blood glucose were observed between the control and the guar gum breads, apart from the 100 g guar/kg bread at 30 min, whereas at 60 min after the guar-containing breads, serum insulin levels were significantly lower than after the control breads at all three guar gum levels. Alternatively, Ekström et al. (2013) studied four WWB bread products containing 24% Hi-maize® whole-grain corn flour (with elevated amylose and insoluble fiber content) without or with 3%, 6% and 9% added medium-molecular-weight guar gum, compared with a WWB as a control. In this study, the replacement of 24% of refined wheat flour with wholegrain corn flour alone did not modify appetite and the glycemic responses compared with the WWB. All the tested products containing medium-molecular-weight guar gum promoted a higher feeling of fullness than the control. Furthermore, the two breads with the highest amount of guar gum induced a lower feeling of hunger compared with the WWB, whereas the desire to eat was lower after ingestion of the bread with 9% of guar gum than after the WWB. A linear increase in the feeling of fullness with increasing content of medium-molecular-weight guar gum was found, as was a linear decrease in the feeling of hunger and the desire to eat. Indeed, the addition of medium-molecular-weight guar gum to breads containing whole-grain corn flour significantly improved the course of glycemia and insulinemia compared to WWB; however, in these cases, 6% and 9% of guar gum provoked similar results. These authors hypothesized that 6% of medium-molecular-weight guar gum was sufficient to affect glycemic responses and that higher levels did not cause any further reduction. Hall et al. (2012) evaluated the satiety effect of a wholemeal bread containing added *Ascophyllum nodosum* seaweed (4%) compared with a standard wholemeal bread (0% *A. nodosum*). In this study, the volunteers consumed a breakfast consisting of scrambled eggs on 100 g of either the *Ascophyllum nodosum* enriched bread or standard wholemeal bread. Consumption of the enriched bread led to a significant reduction (16.4%) in EI at a test meal 4 h later; however, no differences in the postprandial appetite scores or in EI were observed during the 24-h free-living period after the intake of both breads. Moreover, no significant differences were observed in postprandial glycemia. Vuksan et al. (2010) studied the effect of adding different doses of *Salvia hispanica* L. (chia; 0 g, 7 g, 15 g and 24 g) to WWB. They used a control WWB and provided 50 g of available carbohydrates in all breads. As observed by time-course, the appetite ratings decreased at 60 min after the high dose of chia, at 90 min after high and intermediate doses and at 120 min after the intake of the three experimental breads; however, the appetite ratings' AUC differences did not reach significance. A dose-response reduction in postprandial glycemia was observed with all three doses of chia with decreasing incremental AUCs (21%, 28% and 41%, respectively) and time-point-specific blood glucose values compared with WWB. Additionally, they reported significant correlation between incremental blood glucose and incremental appetite values.

Breads with added organic acids

Five of the articles selected in the present review addressed the effect of adding organic acids to breads and investigated beneficial properties such as satiety, glycemic and insulinemic responses. All of these five studies were conducted in healthy adults and the sample sizes ranged from 11 to 20. Their quality scores ranged from low to moderate (9 to 15) by the CONSORT scale. The organic acids or their corresponding salts were added in different doses: lactic acid 0.18 mol/kg dry weight (Liljeberg et al., 1995) or 0.17 mol/kg dry weight (Liljeberg and Björck, 1996); calcium lactate 0.19 mol/kg (Liljeberg et al., 1995); sodium propionate 0.213 mol/kg, 0.61 mol/kg (Liljeberg et al., 1995) or 0.56 mol/kg (Liljeberg and Björck, 1996) and propionate-rich sour made with 3% Domani starter culture containing 0.048 mol of propionate/kg (Darzi et al., 2012). Acetic acid was added as vinegar providing 18, 23 and 28 mmole of acetic acid in the respective bread portions (Ostman et al., 2005) or 23 mmole acetic acid in each test meal (Hlebowicz et al., 2008). The appetite profile was assessed four times (Liljeberg et al., 1995; Liljeberg and Björck, 1996; Ostman et al., 2005; Hlebowicz et al., 2008) using the Haber scale (Haber et al., 1977), and only once with VAS (Darzi et al., 2012). Darzi et al. (2012) were the only authors who determined *ad libitum* EI. Liljeberg et al. (1995) and Liljeberg and Björck (1996), evaluated the possible influence of acids formed during sourdough fermentation on the postprandial appetite sensations in healthy subjects by the addition of acid or their corresponding salts into bread. They used breads made with 80% wholemeal barley flour and 20% white wheat flour as a basic recipe, which was used as a reference. In the first study, they evaluated the influence of lactic acid formed during the sourdough fermentation (0.18 mol/kg dry weight) or breads supplemented with lactic acid (0.18 mol/kg dry weight), calcium lactate (0.19 mol/kg dry weight) or two doses of sodium propionate (0.21 and 0.61 mol/kg dry weight, respectively) on satiety. They reported no differences between the bread with lactic acid and the reference bread. Moreover, the higher satiety scores corresponded to the two breads with sodium propionate compared with the reference wholemeal bread at 45 min during the time-course. However, only the bread containing the high dose of sodium propionate induced a higher postprandial satiety AUC and obtained the worst acceptability score (Liljeberg et al., 1995). In a second study, they used the basic wholemeal barley bread to which lactic acid (0.17 mol/kg dry weight) or sodium propionate (0.56 mol/kg dry weight) were added. Similarly, in this case, they reported higher satiety scores for the bread with added sodium propionate compared with the reference bread and no differences between the bread with added lactic acid and the reference wholemeal bread (Liljeberg and Björck, 1996). Both studies reported significantly lower blood glucose and insulin increments at the initial postprandial phase (0-45 min) after consumption of the sourdough bread and the breads with lactic acid or sodium propionate compared with the reference, but not in the later postprandial phase (Liljeberg et al., 1995; Liljeberg and Björck, 1996). These effects were more pronounced for the propionate breads than for the

lactic acid bread. No lowering of postprandial glycemia was found after the ingestion of the bread with calcium lactate. The study performed by Darzi et al. (2012) compared the effects of including propionate-rich sour, made with 3% Domani starter culture, and WWB on appetite scores. They provided a breakfast including the experimental bread (0.048 mol of propionate/kg of bread) or the control WWB; the hedonic properties of the experimental breads were previously evaluated to verify their acceptability. This study did not report differences in postprandial appetite ratings or in EI between both types of breakfasts. Additionally, postprandial glycemia and insulin sensitivity were not affected by adding propionate. Ostman et al. (2005) investigated a WWB served with 18, 23 or 28 g white vinegar (equivalent to 18, 23 and 28 mmole acetic acid in the respective servings) compared with a control WWB. All meals contained an identical portion of WWB providing 50 g of available carbohydrates. They reported a linear dose-response relationship between acetic acid and satiety rating, although satiety was only significantly higher after consuming the bread with the higher amount of acetic acid. Similarly, an inverse dose-response relationship between the level of acetic acid and glucose and insulin responses was also reported, whereas only the highest amount of acetic acid significantly lowered the glucose and insulin levels. Hlebowicz et al. (2008) studied the effect of maintained botanical structure and dietary fiber present in wheat-based bread products in combination with vinegar on satiety. They prepared a wholekernel wheat bread, a wholemeal bread made from milled wheat kernels and a WWB. The three test meals contained one of the three types of test bread dipped in 28 g white wine vinegar (equivalent to 23 mmole acetic acid in each test meal) and provided 50 g available carbohydrates from the bread. A WWB without vinegar was used as the control. These authors showed that the addition of vinegar to WWB or wholemeal bread did not influence satiety; however, the addition of vinegar to the whole-kernel wheat bread significant increased the satiety sensation compared with the other breads. Moreover, this study did not demonstrate any effect of the inclusion of wheat kernel and vinegar on postprandial blood glucose.

Breads made using different baking technological methods

Four of the selected articles studied the effect of modifying bread-manufacturing technological methods on the satiety response. Two of them investigated whether extrusion or cereal-milling processing modifies the food structure and thus the satiety response (Johnson et al., 2005; Isaksson et al., 2009; 2011). Another study concerned the influence of bread volume on its satiety effect (Burton and Lightowler, 2006). The studies were conducted in healthy subjects and the sample size ranged from 10 to 24. Their quality scores ranged from low to moderate (11 to 15) by the CONSORT scale. The appetite profile was assessed with two different tools. Isaksson et al. (2009 and 2011) used a computerized VAS, Johnson et al. (2005) and Burton and Lightowler (2006) used the Holt et al. scale (Holt et al., 1995) and SI was used by Burton and Lightowler (2006). Only Johnson et al. (2005) measured EI. Burton and Lightowler (2006) evaluated the influence of

manipulation of the WWB dough proving time, resulting in lower loaf volume, on the satiety response. They tested bread volumes of 1100, 1700, 2400, and 3000 ml. They observed an increase in satiety with the decrease in loaf volume. Additionally, a significant effect of bread volume on glycemic response was observed with the reduction in bread volume leading to significant reductions in GI values. Isaksson et al. (2009) investigated subjective appetite ratings during an 8-h period after the intake of isocaloric rye bread breakfasts that varied in rye dietary fiber composition and content. In the first part of the study, they compared the satiating capacity of three rye milling fractions used for the manufacturing of the following breads, provided as part of isocaloric breakfasts (260 kcal): rye bran bread (20% of the total grain, 13.6 g of fiber from rye per portion), an intermediate rye fraction bread (obtained from the fourth brake roll in the milling process, 5.6 g of fiber from rye per portion), and a sifted rye flour bread (80% of the total grain, 0 g of fiber from rye per portion). The breads were compared with a WWB as a control. After the milling process, they obtained larger particles of rye bran than particles present in the intermediate rye fraction and the sifted rye flour. To avoid any effects of structure/particle size, the rye bran was milled to a fine flour, similar to that of the intermediate rye fraction and sifted rye flour, and it contained the same proportionate amount of energy and was similar in protein, fat and available carbohydrates. In the morning (08:30-12:00), the rye bran bread breakfast induced the strongest effect on satiety, stronger than that of the intermediate rye fraction and the sifted rye flour bread breakfasts. Furthermore, each of the three rye bread breakfasts resulted in increased satiety, decreased hunger and a decrease in the desire to eat compared to the WWB breakfast. In the afternoon (12:30-16:00), after a standardized lunch, hunger and the desire to eat was lower after consumption of each of the three rye bread breakfasts compared with the WWB breakfast. The type of bread did not affect satiety, and no differences were observed among the rye breads in any of the appetite scores during the afternoon. The second part of the study was a dose-response analysis designed to investigate the satiating capacity of rye fiber, using four rye bread breakfasts with rye bran and an intermediate rye fraction, each in amounts providing 5 or 8 g of rye dietary fiber/portion compared with WWB. The results indicated that the rye breads increased postprandial satiety even at the lower fiber content, and no differences among the rye breads were found, despite differences in the rye amount and composition (Isaksson et al., 2009). In 2011, Isaksson et al. investigated the effect of kernel structure on 8-h subjective appetite. They used whole rye kernel bread and milled rye kernel bread in comparison to the WWB included in a breakfast. Both rye breads resulted in increased satiety and a reduced desire to eat compared with the control WWB. Hunger ratings did not differ significantly during the morning; however, the bread with whole rye kernels also reduced hunger in the afternoon (12:30-16:00) compared with the control. Comparisons between the two rye breads revealed no significant differences in any appetite measure in either the morning or afternoon. Alternatively, Johnson et al. (2005) assessed the appetite response of a chickpea bread and an extruded chickpea bread. Both chickpea breads did not exert any

differences on the AUC for satiety compared with the WWB used as a control, nor were any differences observed by time-course. The chickpea bread led to a significantly lower blood glucose level at 90 min compared with the WWB, and this effect was observed for the extruded chickpea bread at 120 min. The glucose AUC tended to be significantly lower for the chickpea bread compared with the WWB. The insulin concentration 60 min after the intake of the chickpea bread was significantly higher than that for both the extruded chickpea bread and the WWB. Higher insulin AUC was observed for the chickpea bread compared with the WWB. Furthermore, the I_{nl} of the chickpea bread was significantly higher than that of the WWB.

Discussion

The studies included in the present systematic review show that the satiating effect of wholegrain breads depends on the flour origin, the integrity of the bran and the bran amount included in the bread. The inclusion of 40% lupin flour enhanced satiety and reduced *ad libitum* EI at lunch (Lee et al., 2006 and Keogh et al., 2011), whereas lower amounts did not have any effect (Hall et al., 2005). Boiled buckwheat groats (Skrabanja et al., 2001), chickpea flour or extruded chickpea flour (Johnson et al., 2005) did not show any effect on appetite scores. The presence of seeds in a wholemeal bread induced higher fullness and a lower EI (Keogh et al., 2011), whereas wholegrain wheat bread increased satiety and fullness, and reduced hunger and prospective consumption without affecting the subsequent EI (Kristensen et al., 2010). However, the two latter studies did not describe the amount of wholegrain included in the breads. Furthermore, the inclusion of 40-50% of rye fiber increased satiety (Isaksson et al., 2009; 2011). Wholegrain rye bread induced more satiety and satiation compared with the WWB; however, the results were more consistent when the volunteers ate lesser amounts of food (Forsberg et al., 2014). Additionally, similar results were found with breads enriched in β -glucan (Vitaglione et al., 2009; Hartvigsen et al., 2014), and arabinoxylan and rye kernel (Hartvigsen et al., 2014). In contrast, Weickert et al. (2006) did not observe any effect of added β -glucan on appetite. Medium-molecularweight guar gum contributes to promoting a higher fullness in a dose-dependent manner when incorporated into a WWB containing whole-grain corn flour (Ekström et al., 2013). However, other authors did not observe the same results with the same amounts of guar gum (Ellis et al., 1981). Alternatively, the inclusion of high amounts of fiber and proteins increases satiety and satiation (Gonzalez-Anton et al., 2015) and may influence the subsequent EI (Holt et al., 2006). Related to insoluble fiber included alone or with small amounts of soluble fiber, the addition of wheat fiber, wholegrain corn flour, fruit-derived fiber or FibreMax™ did not show beneficial effects on postprandial appetite scores (Weickert et al., 2006; Holt et al., 2006; Ekström et al., 2013; Yuan et al., 2014) or after a daily consumption over three weeks (Bodinham et al., 2011). Finally, only one study reported that the inclusion of bread into a hypocaloric diet may affect satiation positively (Loria-Kohen et al., 2011), which may aid in the adherence to these types of diets. Arriving at final conclusions is limited by the diversity of breads studied and the lack of

information found in the articles, primarily because they did not describe bread ingredients or their amounts correctly, omitting important details that may influence the interpretation of the results (Holt et al., 2006; Keogh et al., 2011). Additionally, Holt et al. (2011) supplied fixed 238 kcal portions of each bread, but varied the amount of macronutrients and fiber, without considering the different contributions to satiety exerted by fiber, proteins or fats. Similarly, Keogh et al. (2011) did not consider that the lupin wholegrain plus seed bread evaluated also included wholegrain rye flour and other ingredients. Alternatively, Yuan et al. (2014) decided to match the breads by serving size rather than by available carbohydrates and therefore the WWB enriched in fiber was less energydense than the control WWB. These facts may be the reason for the wide range of responses in postprandial satiety studies. Another limitation in many studies is the reliance on the manufacturers' information to calculate available carbohydrates, which are usually calculated as total carbohydrate minus dietary fiber. Moreover, few well-described RCTs that are based on the CONSORT guidelines exist; according to those guidelines, most of the studies included in this systematic review were not of high quality. Furthermore, a substantial limitation of these types of crossover studies is that hunger scores may be affected by the order of bread administration or by the size of the breakfast (Forsberg et al., 2014). Therefore, although it appears clear that the inclusion of whole grains, wheat and rye flours or seeds, or certain types and amounts of fibers positively affect satiety and satiation, well designed studies that are conducted following standardized protocols are needed to confirm these data. Contrarily, in patients with type 2 diabetes, no differences in appetite scores were observed after the consumption of wholemeal, wholegrain wheat or pumpernickel breads (Breen et al., 2013). In that study, the servings of the test breads were weighed to provide 50 g of available carbohydrates, which resulted in differing bread volumes served with varying energy and fiber content, factors that potentially influence satiety and which were not addressed in the study. Additionally, it is important to consider that this type of patient has altered appetite control due to the altered carbohydrate metabolism. Therefore, these results should be analyzed from a different perspective. Few studies analyzed the effect of other ingredients incorporated into breads. *Ascophyllum nodosum* did not affect postprandial appetite scores but did influence the subsequent EI (Hall et al., 2012), whereas *Salvia hispanica* positively affected appetite ratings (Vuksan et al., 2010). Some studies have proposed that the inclusion of organic acids may delay gastric emptying and may thus be effective in increasing satiety. However, the effect of propionate (Liljeberg and Björck, 1996; Darzi et al., 2012) or acetic acid (Ostman et al., 2005; Hlebowicz et al., 2008) depends on the amount administered, whereas lactic acid has not shown beneficial effects (Liljeberg et al., 1995; Liljeberg and Björck, 1996). The problem is that high amount of acids may affect the hedonic properties of breads that may render them unacceptable (Liljeberg and Björck, 1996). Burton and Lightowler (2006) observed a direct relationship between bread density and satiating effect, although these authors concluded that the very dense texture of bread might possibly influence the higher satiety scores. Alternatively, the rough milling fraction induced a strongest postprandial

effect on satiety than breads made with finer milled flour (Isaksson et al., 2011), whereas no differences were found when comparing whole rye kernel with milled kernel (Isaksson et al., 2011) or chickpea bread with extruded chickpea bread (Johnson et al., 2005). Therefore, more RCTs are needed to confirm the positive effect of the incorporation of these types of ingredients into breads and the true effect of the influence of the milling processes on appetite sensation. As secondary outcomes, the glycemic response data are more consistent because most of the studies support the finding that the inclusion of any type of dietary fiber, as concentrate or as whole-grains or wholemeal, may reduce glycemic response compared with WWB (Skrabanja et al., 2001; Hall et al., 2005; Johnson et al., 2005; Holt et al., 2006; Lee et al., 2006; Keogh et al., 2011; Yuan et al., 2014; Gonzalez-Anton et al., 2015) and that matching for serving size (Yuan et al., 2014) or for available carbohydrates (Gonzalez-Anton et al., 2015) did not influence the positive effect of fiber enrichment on the glycemic response. However, the effect on postprandial insulin secretion appears to be more controversial. Some authors have observed that the insulin response increased when breads were made with lupin (Hall et al., 2005) or chickpea (Johnson et al., 2005) flours. Other studies reported a positive effect with higher amounts of lupin flour (Lee et al., 2006; Keogh et al., 2011), boiled buckwheat (Skrabanja et al., 2001) and with the inclusion of seeds plus wheat, rye, triticale and oat flours (Keogh et al., 2011). Compared with WWB, postprandial glycemia was significantly lower after the intake of breads containing medium-molecular-weight guar gum and whole-grain corn flour (Ekström et al., 2013), β -glucan-rich bread (Vitaglione et al., 2009; Hartvigsen et al., 2014), rye kernels bread (Hartvigsen et al., 2014) and arabinoxylan-rich bread (Hartvigsen et al., 2014) compared with the WWB. However, the latter study was conducted in volunteers with metabolic syndrome, and therefore, the results may be influenced by the altered metabolism of these subjects. Only one study has reported similar glucose responses after the ingestion of wholegrain wheat bread or WWB consumed with cheese (Kristensen et al., 2010); however, as stated by the authors, in this study, the results may have been influenced by the type of dietary fibers present in wheat, which do not form viscous solutions upon hydration. Therefore, it appears clear that the inclusion of any type of fiber or fiberrich wholegrain or wholemeal flour in the manufacturing of breads could exert a beneficial effect on postprandial glycemia, and thus on metabolic diseases. On the other hand, the intake of breads containing guar gum and whole-grain corn flour decreased postprandial insulin (Ekström et al., 2013), whereas β -glucan demonstrated no effect (Vitaglione et al., 2009). Moreover, the effects are more controversial when analyzing volunteers diagnosed with metabolic syndrome (Hartvigsen et al., 2014) or diabetic patients (Breen et al., 2013).

Both *A. nodosum* (Hall et al., 2012) and *Salvia hispanica* (Vuksan et al., 2010) showed a positive effect in decreasing postprandial glycemia, although these studies did not measure the insulin response.

Incorporating organic acids into breads may aid in improving postprandial carbohydrate metabolism. Propionate improves glycemia and insulinemia in a dose-dependent manner (Liljeberg et al., 1995; Liljeberg and Björck, 1996; Darzi et al., 2012) and was more effective than lactic (Liljeberg et al., 1995; Liljeberg and Björck, 1996) or acetic acid (Ostman et al., 2005; Hlebowicz et al., 2008). Finally, regarding modifying technologies data are limited and only Burton and Lightowler (2006) observed that reducing bread volume led to significant reductions in GI values, whereas a chickpea bread led to lower blood glucose and higher insulin compared with the extruded chickpea bread (Johnson et al., 2005). Therefore, although the data are encouraging, studies are limited and more data are required to ascertain the beneficial effect of these ingredients or different technological methods on carbohydrate metabolism. Regarding gastrointestinal hormones, the data are limited and the results among different studies are not in agreement (Weickert et al., 2006; Vitaglione et al., 2009; Hartvigsen et al., 2014; Gonzalez- Anton et al., 2015). Therefore, more studies on the effect of different types of bread on postprandial gastrointestinal hormones release are needed to reach definitive conclusions.

CONCLUSION AND FURTHER DIRECTIONS

It appears that the inclusion of appropriate ingredients such as fiber, proteins, legumes, seaweeds and acids into breads and the use of specific technological methods may result in the development of healthier breads that increase satiety and satiation, which may aid in the control of weight gain and may benefit postprandial glycemia, two important factors in the prevention and treatment of metabolic diseases. However, more well-designed RCTs, with appropriate sample sizes and that include the analysis of gastrointestinal hormones, are required to identify relevant ingredients and to understand how bread may modify appetite and contribute toward maintaining a healthy status.

ACKNOWLEDGMENTS

This article will be part of Carolina Gonzalez-Anton's doctorate that is being conducted within the context of the "Nutrition and Food Sciences Program" at the University of Granada (Spain).

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

References

Bautista-Castaño, I., Sánchez-Villegas, A., Estruch, R., Martínez-González, M.A., Corella, D., Salas-Salvadó, J., Covas, M.I., Schroder, H., Alvarez-Pérez, J., Quilez, J., Lamuela-Raventós, R.M., Ros, E., Arós, F., Fiol, M., Lapetra, J., Muñoz, M.A., Gómez-Gracia, E., Tur, J., Pintó, X., Ruiz-Gutierrez, V., Portillo-Baquedano, M.P. and Serra-Majem, L. PREDIMED Study Investigators. (2013). Changes in bread consumption and 4-year changes in adiposity in Spanish subjects at high cardiovascular risk. *Brit. J. Nutr.* 110: 337–346.

Bautista-Castaño, I. and Serra-Majem, L. (2012). Relationship between bread consumption, body weight, and abdominal fat distribution: evidence from epidemiological studies. *Nutr. Rev.* 70: 218–233.

Blundell, J., de Graaf, C., Hulshof, T., Jebb, S., Livingstone, B., Lluch, A., Mela, D., Salah, S., Schuring, E., van der Knaap, H. and Westerterp, M. (2010). Appetite control: methodological aspects of the evaluation of foods. *Obes. Rev.* 11: 251–270.

Bodinharn, C.L., Hitchen, K.L., Youngman, P.J., Frost, G.S. and Robertson, M.D. (2011). Short term effects of whole-grain wheat on appetite and food intake in healthy adults: a pilot study. *Brit. J. Nutr.* 106: 327–330.

Breen, C., Ryan, M., Gibney, M.J., Corrigan, M. and O'Shea, D. (2013). Appetite responses of patients with type 2 diabetes to commonly consumed breads. *Diabetes Educ.* 39: 376–386.

Burton, P and Lightowler, H.J. (2006). Influence of bread volume on glycaemic response and satiety. *Br. J. Nutr.* 96: 877–882.

Burton, P.M., Monro, J.A., Alvarez, L and Gallagher E. (2011). Glycemic impact and health: new horizons in white bread formulations. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 51: 965-982.

Cust, A.E., Skilton, M.R., van Bakel, M.M., Halkjaer, J., Olsen, A., Agnoli, C., Psaltopoulou, T., Buurma, E., Sonestedt, E., Chirlaque, M.D., Rinaldi, S., Tjønneland, A., Jensen, M.K., Clavel-Chapelon, F., Boutron-Ruault, M.C., Kaaks, R., Nöthlings, U., Chloptsios, Y., Zylis, D., Mattiello, A., Caini, S., Ocké, M.C., van der Schouw, Y.T., Skeie, G., Parr, C.L., Molina-Montes, E., Manjer, J., Johansson, I., McTaggart, A., Key, T.J., Bingham, S., Riboli, E. and Slimani, N. (2009). Total dietary carbohydrate, sugar, starch and fibre intakes in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Eur. J. Clin. Nutr.* 63: S37–60.

Darzi, J., Frost, G.S. and Robertson, M.D. (2012). Effects of a novel propionate-rich sourdough bread on appetite and food intake. *Eur. J. Clin. Nutr.* 66: 789–794.

Ekström, L.M., Björck, I.M. and Ostman, E.M. (2013). On the possibility to affect the course of glycaemia, insulinaemia, and perceived hunger/satiety to bread meals in healthy volunteers. *Food Func.* 4: 522–529.

- Ellis, P.R., Apling, E.C., Leeds, A.R. and Bolster, N.R. (1981). Guar bread: acceptability and efficacy combined. Studies on blood glucose, serum insulin and satiety in normal subjects. *Br. J. Nutr.* 46: 267–276.
- Fardet A. (2010). New hypotheses for the health-protective mechanisms of whole-grain cereals: what is beyond fibre?. *Nut. Res. Rev.* 23: 65–134.
- Flint, A., Raben, A. and Blundell, J.E. (2000) Astrup, A. Reproducibility, power and validity of visual analogue scales in assessment of appetite sensations in single test meal studies. *Int. J. Obes.* 24: 38–48.
- Forsberg, T., Åman, P. and Landberg, R. (2014). Effects of whole grain crisp bread for breakfast on appetite and energy intake in subsequent meal: two randomized controlled trails with different amounts of test foods and breakfast energy content. *Nut. J.* 25: 13–26.
- Gil, A., Ortega, R.M. and Maldonado, J. (2011). Wholegrain cereals and bread: a duet of the Mediterranean diet for the prevention of chronic diseases. *Public Health Nutr.* 14: 2316–2322.
- Gonzalez-Anton, C., Lopez-Millan, B., Rico, M.C., Sanchez-Rodriguez, E., Ruiz-Lopez, M.D., Gil, A. and Mesa, M.D. (2015). An enriched, cereal-based bread affects appetite ratings and glycemic, insulinemic, and gastrointestinal hormone responses in healthy adults in a randomized, controlled trial. *J. Nutr.* 145: 231–8.
- Haber, G.B., Heaton, K.W., Murphy, D. and Burroughs L.F. (1977). Depletion and disruption of dietary fibre: effects on satiety, plasma-glucose, and serum-insulin. *Lancet.* 2: 679–682.
- Hall, A.C., Fairclough, A.C., Mahadevan, K. and Paxman, J.R. (2012). *Ascophyllum nodosum* enriched bread reduces subsequent energy intake with no effect on post-prandial glucose and cholesterol in healthy, overweight males. A pilot study. *Appetite.* 58: 379–386.
- Hall, R.S., Thomas, S.J. and Johnson, S.K. (2005). Australian sweet lupin flour addition reduced the glycaemic index of a white bread breakfast without affecting palatability in healthy human volunteers. *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* 14: 91–97.
- Hartvigsen, M.L., Lærke, H.N., Overgaard, A., Holst, J.J., Bach Knudsen, K.E. and Hermansen, K. (2014). Postprandial effects of test meals including concentrated arabinoxylan and whole grain rye in subjects with the metabolic syndrome: a randomised study. *Eur. J. Clin. Nutr.* 68: 567– 74.
- Health Canada (2012). Draft Guidance Document - Satiety Health Claims on Food. Available from: <http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/consult/satiety-satiete/document-consultation-eng.php#a4>.

- Hlebowicz, J., Lindstedt, S., Björgell, O., Höglund, P., Almér, L.O. and Darwiche, G. (2008). The botanical integrity of wheat products influences the gastric distention and satiety in healthy subjects. *Nutr. J.* 27: 7–12.
- Hobbs, D.A., Ashouri, A., Geroge, T.W., Lovegrove, J.A. and Methven, L. (2014). The consumer acceptance of novel vegetable-enriched bread products as a potential vehicle to increase vegetable consumption. *Food Res. Int.* 58: 15–22.
- Holt, S.H., Miller, J.C., Petocz, P. and Farmakalidis, E. (1995). A satiety index of common foods. *Eur. J. Clin. Nutr.* 49: 675–90.
- Holt, S.H., Brand-Miller, J.C. and Stitt, P.A. (2006). The effects of equal-energy portions of different breads on blood glucose levels, feeling of fullness and subsequent food intake. *J. Am. Diet. Assoc.* 101: 767–773.
- Isaksson, H., Rakha, A., Andersson, R., Fredriksson, H., Olsson, J. and Aman, P. (2011). Rye kernel breakfast increases satiety in the afternoon - an effect of food structure. *Nutr. J.* 11: 30-31.
- Isaksson, H., Fredriksson, H., Andersson, R., Olsson, J. and Aman, P. (2009). Effect of rye bread breakfasts on subjective hunger and satiety: a randomized controlled trial. *Nutr. J.* 26: 8–39.
- Johnson, S.K., Thomas, S.J. and Hall, R.S. (2005). Palatability and glucose, insulin and satiety responses of chickpea flour and extruded chickpea flour bread eaten as part of a breakfast. *Eur. J. Clin. Nutr.* 59: 169–176.
- Keogh, J., Atkinson, F., Eisenhauer, B., Inamdar, A. and Brand-Miller, J. (2011). Food intake, postprandial glucose, insulin and subjective satiety responses to three different bread-based test meals. *Appetite.* 57: 707–710.
- Kristensen, M., Jensen, M.G., Riboldi, G., Petronio, M., Bügel, S., Toubro, S., Tetens, I. and Astrup, A. (2010). Wholegrain vs. refined wheat bread and pasta. Effect on postprandial glycemia, appetite, and subsequent ad libitum energy intake in young healthy adults. *Appetite.* 54: 163–169.
- Lee, Y.P., Mori, T.A., Sipsas, S., Barden, A., Puddey, I.B., Burke, V., Hall, R.S. and Hodgson, J.M. (2006). Lupin-enriched bread increases satiety and reduces energy intake acutely. *Am. J. Clin. Nutr.* 84: 975–980.
- Liberati, A., Altman, D.G., Tetzlaff, J., Mulrow, C., Gøtzsche, P.C., Ioannidis, J.P., Clarke, M., Devereaux, P.J., Kleijnen, J. and Moher, D. (2009). The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med.* 21:6: e1000100.

Liljeberg, H.G. and Björck, I.M. (1996). Delayed gastric emptying rate as a potential mechanism for lowered glycemia after eating sourdough bread: studies in humans and rats using test products with added organic acids or an organic salt. *Am. J. Clin. Nutr.* 64: 886–893.

Liljeberg, H.G., Lönner, C.H. and Björck, I.M. (1995). Sourdough fermentation or addition of organic acids or corresponding salts to bread improves nutritional properties of starch in healthy humans. *J. Nutr.* 125: 1503–1511.

Loria-Kohen, V., Gómez-Candela, C., Fernández-Fernández, C., Pérez-Torres, A., Villarino-Sanz, M. and Bermejo, L.M. (2011). Impact of two low-calorie meals with and without bread on the sensation of hunger, satiety and amount of food consumed. *Nutr. Hosp.* 26: 1155–1160.

Loria-Kohen, V., Gómez-Candela, C., Fernández-Fernández, C., Pérez-Torres, A., García-Puig, J. and Bermejo, L.M. (2012). Evaluation of the usefulness of a low-calorie diet with or without bread in the treatment of overweight/obesity. *Clin. Nutr.* 31: 455–461.

Moher, D., Hopewell, S., Schulz, K.F., Montori, V., Gotzsche, P.C., Devereaux, P.J., Elbourne, D., Egger, M. and Altman, D.G. (2010). CONSORT 2010 Explanation and Elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ.* 23: 340–869.

Munsters, M.J. and Saris, W.H. Body weight regulation and obesity: dietary strategies to improve the metabolic profile. (2014). *Annu. Rev. Food Sci. Technol.* 5:39–51.

Najjar, A.M., Parsons, P.M., Duncan, A.M., Robinson, L.E., Yada, R.Y. and Gram, T.E. (2009). The acute impact of ingestion of breads of varying composition on blood glucose, insulin and incretins following first and second meals. *Brit. J. Nutr.* 101: 391–398.

O’Neil, C.E., Keast, D.R., Fulgoni, V.L. and Nicklas, T.A. (2012). Food sources of energy and nutrients among adults in the US: NHANES 2003–2006. *Nutrients.* 4: 2097–2120. Organisation for Economic Co-operation and Development OBESITY Update. (2014). OECD Health Statistics. Available from: www.oecd.org/health/healthdata.

Ostman, E., Granfeldt, Y., Persson, L. and Björck, I. (2005). Vinegar supplementation lowers glucose and insulin responses and increases satiety after a bread meal in healthy subjects. *Eur. J. Clin. Nutr.* 59: 983–988.

Poutanen, K., Sozer, N. and Della Valle, G. (2014). How can technology help to deliver more grain in cereal foods for a healthy diet?. *J. Cereal Sci.* 59: 327–336.

- Rangel-Huerta, O.D., Aguilera, C.M., Mesa, M.D. and Gil, A. (2012). Omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acids supplementation on inflammatory biomarkers: a systematic review of randomised clinical trials. *Br. J. Nutr.* 107: S159–S170.
- Rizkalla, S.W., Laromiguiere, M., Champ, M., Bruzzo, F., Boillot, J. and Slama, G. (2007). Effect of baking process on postprandial metabolic consequences: randomized trials in normal and type 2 diabetic subjects. *Eur. J. Clin. Nutr.* 61: 175–83.
- Schulz, K.F., Altman, D.G. and Moher, D., CONSORT Group. (2010). CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMC Medicine.* 24: 8–18.
- Skrabanja, V., Liljeberg Elmstahl, H.G., Kreft, I. and Bjorck, I.M. (2001). Nutritional properties of starch in buckwheat products: studies in vitro and in vivo. *J. Agric. Food Chem.* 49: 490–496.
- Slavin, J. (2004). Wholegrains and human health. *Nutr. Res. Rev.* 17: 99–110.
- Union Internationale de la Boulangerie et de la Boulangerie-Pâtisserie (UIB). Available from <http://www.uibaker.org/>
- Venn, B.J. and Green, T.J. (2007). Glycemic index and glycemic load: measure men tissues and their effect on diet-disease relationships. *Eur. J. Clin. Nutr.* 61: 122–131.
- Vitaglione, P., Lumaga, R.B., Stanzione, A., Scalfi, L. and Fogliano, V. (2009). Beta-glucanenriched bread reduces energy intake and modifies plasma ghrelin and peptide YY concentrations in the short term. *Appetite.* 53: 338–344.
- Vuksan, V., Jenkins, A.L., Diaz, A.G., Lee, A.S., Jovanovski, E., Rogovik, A.L. and Hanna, A. (2010). Reduction in postprandial glucose excursion and prolongation of satiety: possible explanation of the long-term effects of whole grain Salba (*Salvia hispanica L.*). *Eur. J. Clin. Nutr.* 64: 436–438.
- Weickert, M.O., Spranger, J., Holst, J.J., Otto, B., Koebnick, C., Möhlig, M. and Pfeiffer, A.F. (2006). Wheat-fibre-induced changes of postprandial peptide YY and ghrelin responses are not associated with acute alterations of satiety. *Br. J. Nutr.* 96: 795–798.
- Yuan, J.Y., Smeele, R.J., Harington, K.D., van Loon, F.M., Wanders, A.J. and Venn, B.J. (2014). The effects of functional fiber on postprandial glycemia, energy intake, satiety, palatability and gastrointestinal wellbeing: a randomized crossover trial. *Nutr. J.* 28: 13–76.

Table 1. Summary of reviewed randomized control trials regarding the satiating effect of bread

Author	CONSORT Score ^b	Type of study/ Participants	Intervention	Satiety evaluation	Primary outcomes/conclusions
Breads differing in their flour composition					
Skrabanja <i>et al.</i> , 2001	L	n=10 healthy subjects (1 male; 9 females) Age 33.3 ± 3.2 years BMI 21.3 ± 0.5 kg/m ²	Postprandial (50 g AV-CHO) -WWB + 50% boiled buckwheat groats* -WWB*	AS: Haber <i>et al.</i> , scale (1977)	The addition of 50% boiled buckwheat groats to WWB did not affect satiety differently than WWB.
Hall <i>et al.</i> , 2005	M	Single-blind, cross-over n=11 healthy subjects (9 males; 2 females) Age 31.6 ± 1.8 years BMI 24.7 ± 2.8 kg/m ²	Postprandial -WWB with 10% Australian sweet lupin flour* -WWB*	AS: Holt scale (Holt <i>et al.</i> , 1995) SI EI: food weighed and recorded	The inclusion of 10% Australian sweet lupin flour in WWB did not affect satiety or EI differently compared with WWB.
Lee <i>et al.</i> , 2006	L	Cross-over n=16 healthy subjects (8 males; 8 females) Age: 58.6 ± 7.2 years BMI: 31.3 ± 4.5 kg/m ²	Postprandial -WWB with 40% lupin kernel flour + WWB lunch* -WWB with 40% lupin kernel flour + WWB with 40% lupin kernel flour* -WWB+ WWB lunch* -WWB+ WWB with 40% lupin kernel flour*	AS: VAS EI: food weighed and recorded	The inclusion of 40% lupin kernel flour (protein and fiber) in WWB increased satiety and lowered EI compared with WWB.
Holt <i>et al.</i> , 2006	L	Within subject, repeated measures n=10 healthy subjects (3 males; 7 females) Age: 23.5 ± 6.2 years BMI: 22.1 ± 1.3 kg/m ²	Postprandial (238 kcal) -Coarse white bread# -Wholemeal fruit bread# -Low-fat, high-moisture bread# -Protein-fiber-rich bread# -High-fiber bread# -High-protein bread# -WWB#	AS: Holt scale (Holt <i>et al.</i> , 1995) SI EI: food weighed and recorded	Maintaining the same amount of energy, the enrichment of WWB with different types and amounts of fiber, and independently of the amount of protein, increased satiety. The subsequent EI was not significantly modified compared with WWB, but was negatively related to SI and fullness.
Kristensen <i>et al.</i> , 2010	M	Cross-over n=16 healthy subjects (6 males; 10 females) Age: 24.1 ± 3.8 years BMI: 21.7 ± 2.2 kg/m ²	Postprandial (50 g AV-CHO) -Wholegrain wheat bread# -WWB#	AS: VAS EI: food weighed and recorded	Wholegrain wheat bread increased satiety and fullness and reduced hunger and prospective consumption but did not modify EI compared with WWB.

Bodinham <i>et al.</i> , 2011	L	Cross-over, 3-wk intervention n=14 healthy subjects (5 males; 9 females) Age: 26 ± 1.4 years BMI: 21.8 ± 0.8 kg/m ²	Sustained/ Postprandial -Whole-grain wheat bread (48 g)* - WWB*	AS: VAS EI: food weighed and recorded	The daily consumption of whole-grain wheat bread for 3 weeks had no effect on appetite or EI compared with WWB.
Keogh <i>et al.</i> , 2011	L	Cross-over n=20 healthy subjects (10 males; 10 females) Age: 29.4 years (20.1-44.8) BMI: 21.8 kg/m ² (18.4-24.8)	Postprandial -Wholemeal and seeds (wheat, rye, soy, milk, triticale, oats and barley)* - Lupin bread (40%, with wholegrain rye flour)* -WWB*	AS: Holt scale (Holt <i>et al.</i> , 1995) EI: food weighed and recorded	Breads made with 40% lupin and wholegrain rye flours increased fullness and decreased subsequent food intake, but not EI (g) compared with WWB, Breads made with a mixture of cereal wholemeal and seed flours increased fullness and decreased EI compared with WWB.
Breen <i>et al.</i> , 2013	M	Cross-over n=10 subjects with T2 DM (6 males; 4 females) Age: 53.9 ± 5.5 years BMI: 35.1 ± 7.5 kg/m ²	Postprandial (50 g AV-CHO) -Wholemeal wheat and buttermilk bread# -Whole-grain wheat bread# -Pumpernickel rye bread# -WWB#	AS: VAS	No differences in appetite ratings were found among any of the tested breads.
Forsberg <i>et al.</i> , 2014	M	Cross-over n=21 healthy subjects Age: 39 ± 14 years BMI 23 ± 3 kg/m ²	Postprandial (two portion sizes: large or normal breakfasts) -Whole grain rye crisp bread* -WWB*	AS: VAS EI: food weighed and recorded	Hunger and desire to eat were lower, whereas fullness was higher after eating the wholegrain rye crisp bread compared with the WWB. These results were more consistent in the intervention providing the lower EI, and only in that case was EI lower compared with the WWB.
Loria-Kohen <i>et al.</i> , 2011	L	n=104 overweight/obese females Age: older 18 years BMI: 25-39.9 kg/m ²	Sustained -Diet with WWB -Diet with no WWB	AS: VAS	The group that consumed the hypocaloric diet with WWB reported a greater sensation of satiety after eating.

Breads differing in ingredients other than flours

Ellis <i>et al.</i> , 1981	M	n=11 healthy subjects (4 males; 7 females) Age: 23-54 years Ideal body weight: 94-116%	Postprandial -WWB with guar gum#: <ul style="list-style-type: none"> • 50 g/kg • 100 g/kg • 150 g/kg -WWB#	AS: Haber <i>et al.</i> , scale (1977)	Inclusion of 150 guar gum/kg of WWB increased satiety; however, the bread was sensorily unacceptable.
----------------------------	---	---	--	---	---

Weickert <i>et al.</i> , 2006	M	Single-blind, cross-over n=14 healthy females	Postprandial -Bread with 10.5 g of wheat fiber# -Bread with 10.5 g of oat fiber# -Low-fiber bread#	AS: Holt scale (Holt <i>et al.</i> , 1995)	Addition of wheat or oat fiber did not induce differences in postprandial hunger compared with the low-fiber bread.
Vitaglione <i>et al.</i> , 2009	L	Cross-over n=14 healthy subjects (7 males; 7 females) Age: 23.9 ± 3 years BMI: 22.9 ± 2.8 kg/m ²	Postprandial -WWB with 3% β-glucan* -WWB*	AS: VAS EI: food weighed and recorded	WWB made with 3% β-glucan increased satiety and fullness, and reduced hunger and EI compared with WWB.
Vuksan <i>et al.</i> , 2010	L	Double-blind, cross-over n=11 healthy subjects (6 males; 5 females) Age: 30 ± 3.6 years BMI: 22.2 ± 1.3 kg/m ²	Postprandial (50 g AV-CHO) -WWB + 7 g of <i>Salvia hispanica</i> # -WWB + 15 g of <i>Salvia hispanica</i> # -WWB + 24 g of <i>Salvia hispanica</i> # -WWB#	AS: VAS	Inclusion of <i>S. hispanica</i> into WWB induced a dose-dependent effect on appetite ratings at later postprandial times, although the postprandial AUC comparison did not reach significance.
Hall <i>et al.</i> , 2012	M	Single-blind cross-over n=12 overweight males Age: 40.1 ± 12.5 years BMI: 30.8 ± 4.4 kg/m ²	Postprandial -WMB + 4% <i>Ascophyllum nodosum</i> * -WMB*	AS: VAS EI: food weighed and recorded	Consumption of WMB with <i>A. nodosum</i> did not influence postprandial appetite scores or EI during the 24-h free-living period after the intake of the bread; however, it reduced EI at a test meal 4 h later compared with the WMB.
Ekström <i>et al.</i> , 2013	M	n=12 healthy subjects (7 males; 5 females) Age: 24 ± 1.5 years BMI: 23.3 ± 0.4 kg/m ²	Postprandial -Bread with 24% of whole-grain corn flour# - Bread with 24% of whole-grain corn flour plus: 3% medium-molecular-weight guar gum# 6% medium-molecular-weight guar gum# 9% medium-molecular-weight guar gum# -WWB#	AS: VAS	Inclusion of refined wheat flour with whole grain corn flour alone did not modify appetite compared with the WWB. Inclusion of refined wheat flour with whole grain corn flour plus guar gum promoted a greater feeling of fullness and less hunger and desire to eat than the WWB. The effect was dose-dependent.
Hartvigsen <i>et al.</i> , 2014	VG	Cross-over n=15 metabolic syndrome subjects (7 males; 8 postmenopausal females) Age: 62.8 ± 4.2 years BMI: 31.1 ± 3.2 kg/m ²	Postprandial (50 g AV-CHO) -WWB with 24% arabinoxylan# -WWB with 13.3% β-glucan and 1.2% arabinoxylan# -Rye kernel bread (49%)# -WWB#	AS: VAS EI: food weighed and recorded	WWB enriched in arabinoxylan, β-glucan and arabinoxylan, and rye bread with kernels (rich in both arabinoxylan and β-glucans) increased satiety and decreased hunger and prospective consumption compared with WWB. WWB enriched in arabinoxylan and rye kernel bread (rich in both arabinoxylan and β-glucans) resulted in greater fullness compared with WWB. There was no effect of the different types of bread on EI.

Yuan <i>et al.</i> , 2014	M	Double-blind cross-over n=83 healthy subjects Age: 21±2.8 years BMI: 22.5±2.7 kg/m ²	Postprandial -WWB with 216 g of fruit fiber# -WWB with 216 g of FibreMax™# -WWB#	AS: VAS EI: food weighed and recorded	Addition of fruit fiber or FibreMax™ did not induce differences in postprandial hunger, satisfaction, fullness prospective consumption or EI compared with the WWB.
Gonzalez-Anton <i>et al.</i> , 2015	VG	n=30 healthy subjects (17 men; 13 women) Age: 25 ± 1 years BMI: 23.3 ± 0.5 kg/m ²	Postprandial -Bread made with wheat, oat, and spelt flours, dried fruits and enriched with fiber (10.1%) and wheat proteins (10%)# -WWB*	AS: VAS EI: food weighed and recorded	Bread enriched in fiber and proteins increased satiety compared with WWB, but did not modify EI.

Breads with added organic acids

Liljeberg <i>et al.</i> , 1995	L	n=11 healthy subjects (5 males; 6 females) Age: 26-48 years BMI: normal	Postprandial 80% barley WMB + 20% white wheat flour -with sourdough (lactic acid 0.18 mol/kg)* -with lactic acid (0.18 mol/kg)* -with Ca-lactate (0.19 mol/kg)* -with Na-propionate (0.21 mol/kg)* -with Na-propionate (0.61 mol/kg)* -80% barley WMB + 20% white wheat flour *	AS: Haber <i>et al.</i> , scale (1977)	Inclusion of lactic acid did not modify appetite compared with the reference bread. Only the inclusion of a high dose of sodium propionate increased postprandial satiety AUC compared with the reference; however, that bread was sensorily unacceptable.
Liljeberg and Björck, 1996	L	n=12 healthy subjects (4 males; 8 females) Age: 24-56 years BMI: 21.7 ± 1.9 kg/m ²	Postprandial 80% barley WMB + 20% white wheat flour -with lactic acid (0.17 mol/kg)* -with Na-propionate (0.56 mol/kg)* -80% barley WMB + 20% white wheat flour *	AS: Haber <i>et al.</i> , scale (1977)	Inclusion of lactic acid did not modify appetite compared with the reference bread. Inclusion of sodium propionate increased postprandial satiety.
Ostman <i>et al.</i> , 2005	L	n=12 healthy subjects (2 males; 10 females) Age: 22.9 ± 0.5 years BMI: 21.4 ± 0.7 kg/m ²	Postprandial (50 g AV-CHO) -WWB + 18 mmol acetic acid* -WWB + 23 mmol acetic acid* -WWB + 28 mmol acetic acid* -WWB*	AS: Haber <i>et al.</i> , scale (1977)	Inclusion of acetic acid into WWB produced a linear dose-response with decreased satiety rating, although satiety was only significantly higher after consuming the bread with the higher amount of acetic acid.

Hlebowicz <i>et al.</i> , 2008.	M	Single-blinded cross-over n=13 healthy subjects (9 males; 7 females) Age: 25 ± 4 years BMI: 22.8 ± 3.0 kg/m ²	Postprandial (50 g AV-CHO) -Whole-kernel wheat bread + 23 mmol acetic acid# -WMB + 23 mmol acetic acid# -WWB + 23 mmol acetic acid# -WWB#	AS: Haber <i>et al.</i> , scale (1977)	The addition of vinegar (acetic acid) to WWB or WMB did not influence satiety. The addition of vinegar (acetic acid) to the whole-kernel wheat bread increased feelings of satiety compared with the other breads.
Darzi <i>et al.</i> , 2012	M	Single-blind, cross-over n=20 healthy subjects (9 males; 11 females) Age: 25.1 ± 4.6 years BMI: 23.1 ± 2.4 kg/m ²	Postprandial WWB propionate-rich sourdough* (3% Domani starter culture) -WWB*	AS: VAS EI: food weighed and recorded	The addition of propionate to WWB did not influence appetite ratings.

Breads made using different baking technological methods

Johnson <i>et al.</i> , 2005	M	Extruded bread Single-blind, cross-over n=11 healthy subjects (9 males, 2 females) Age: 32.2 ± 2 years BMI: 24.7 ± 0.8 kg/m ²	Postprandial -Chickpea bread* -Extruded chickpea bread* -WWB*	AS: Holt scale (Holt <i>et al.</i> , 1995) EI: food weighed and recorded	Both chickpea breads did not exert any differences in satiety compared with the WWB.
Burton and Lightowler, 2006	L	Different volumes Repeated-measures n=10 healthy subjects (4 males; 6 females) Age: 50.4 ± 9.1 years BMI: 23.9 ± 2.0 kg/m ²	Postprandial -WWB with different volumes: - 1100 ml# - 1700 ml# - 2400 ml# - 3000 ml#	AS: Holt scale (Holt <i>et al.</i> , 1995) SI	Decreasing the loaf volume increased the satiety response.
Isaksson <i>et al.</i> , 2009	M	Milling fraction study Within-subjects n=16 healthy subjects (2 males; 14 females) Age: 35 ± 10 years BMI: 22 ± 2.8 kg/m ²	Postprandial -Rye bran bread (20% of the total grain)* -Intermediate rye fraction bread* -Sifted rye flour bread (80% of the total grain)* -WWB*	AS: VAS EI: food weighed and recorded	Each of the three rye bread breakfasts resulted in increased satiety, decreased hunger and decreased desire to eat compared to the WWB breakfast. The rye bran bread breakfast induced the strongest effect on satiety before lunch but no differences were found in the afternoon among the breads.

		Dose-response study of the milling fraction	Postprandial - Rye bran bread (8 g fiber)* - Rye bran bread (5 g fiber)* - Intermediate rye fraction bread (8 g fiber)* - Intermediate rye fraction bread (5 g fiber)* -WWB*		The inclusion of rye bran fiber or intermediate rye fraction fiber increased satiety similarly compared with WWB and independently of the amount included.
Isaksson <i>et al.</i> , 2011	M	Milling process Cross-over n=24 healthy subjects (2 males; 22 females) Age: 25 ± 8 years BMI: 22.7 ± 2.6 kg/m ²	Postprandial -Whole rye kernels bread* -Milled rye kernels bread* -WWB*	AS: VAS	Both rye breads resulted in similar increased postprandial satiety and reduced desire to eat compared with WWB.

* Indicates that the bread was provided as part of a complete breakfast; # indicates that the bread was provided only with water. ^bCONSORT score (Moher *et al.*, 2010): L: low; M: moderate: G: good; VG: very good. Abbreviations: AS: appetite ratings; BMI: body mass index; EI: energy intake; SI: satiety index; T2 DM: Type 2 diabetes mellitus; VAS: visual analogue scale; WMB: wholemeal bread; WWB: white wheat bread.

Figure Legends

Figure 1. Bread supply quantity versus obesity prevalence in adults of selected American and European countries. The x-axis represents both the prevalence of obesity in percentages (OECD, 2014) and the bread supply quantity in kg/capita/yr (UIB, 2006). Figure 2. PRISMA flow diagram of the systematic review of randomized controlled trials on bread consumption and appetite (based on Liberati et al., 2009).

Figure 1

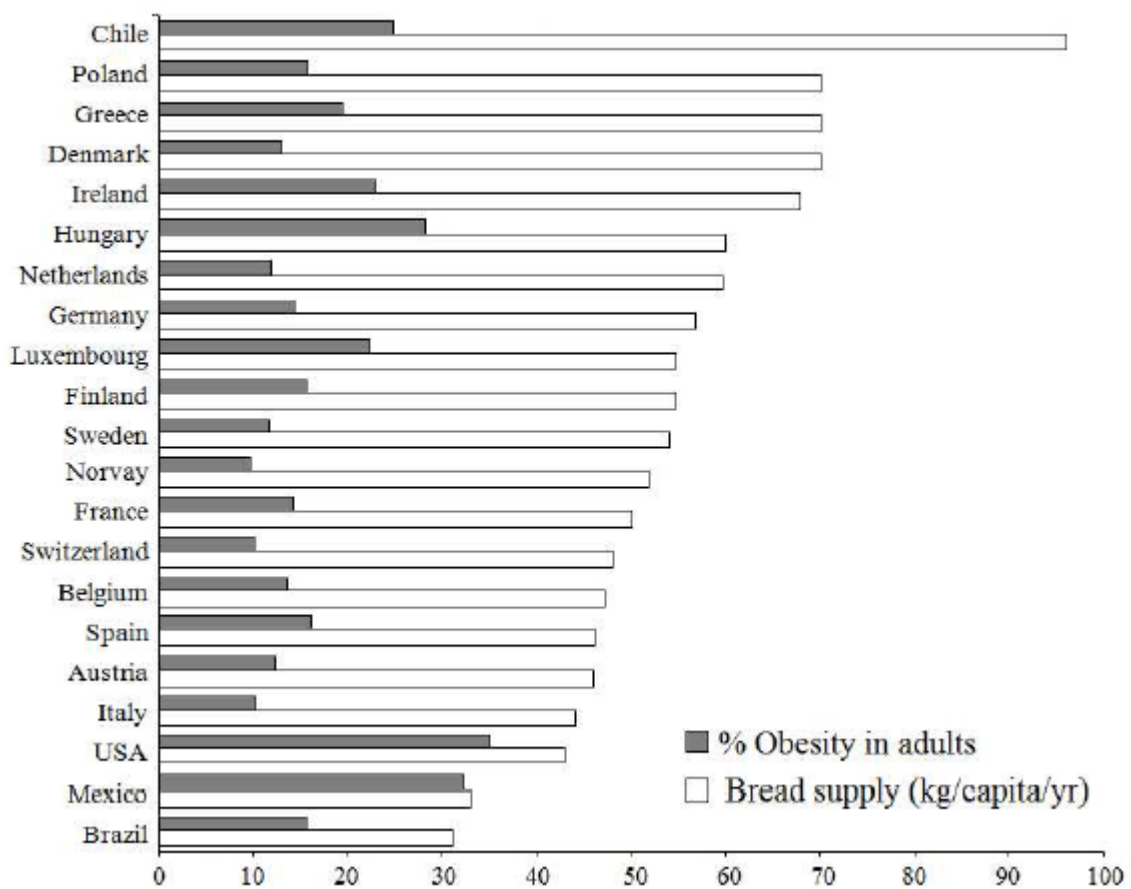
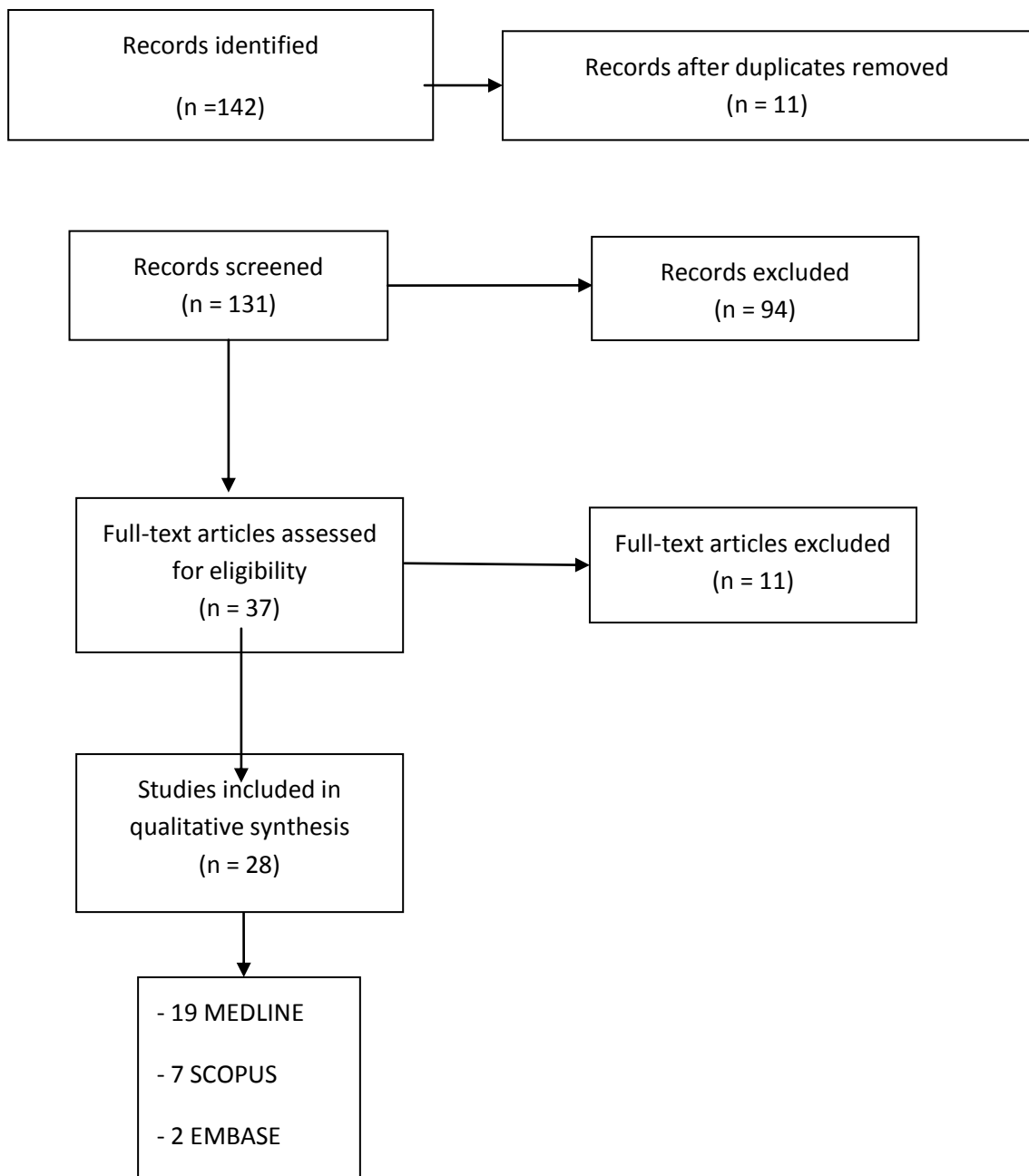


Figure 2. PRISMA flow diagram based on Liberati *et al.*, 2009



ANEXO II. GONZALEZ-ANTON C, RICO MC, SANCHEZ-RODRIGUEZ E, RUIZ-LOPEZ MD, GIL A, MESA MD. GLYCEMIC RESPONSES, APPETITE RATINGS AND GASTROINTESTINAL HORMONE RESPONSES OF MOST COMMON BREADS CONSUMED IN SPAIN. A RANDOMIZED CONTROL TRIAL IN HEALTHY HUMANS. NUTRIENTS. 2015A;27:7(6):4033-5

Nutrients **2015**, *7*, 4033–4053; doi:10.3390/nu7064033

OPEN ACCESS

nutrients

ISSN 2072-6643

www.mdpi.com/journal/nutrients

Article

Glycemic Responses, Appetite Ratings and Gastrointestinal Hormone Responses of Most Common Breads Consumed in Spain. A Randomized Control Trial in Healthy Humans

**Carolina Gonzalez-Anton ¹, Maria C. Rico ¹, Estefania Sanchez-Rodriguez ¹,
Maria D. Ruiz-Lopez ², Angel Gil ^{1,*} and Maria D. Mesa ¹**

¹ Department of Biochemistry and Molecular Biology II, Institute of Nutrition and Food Technology “Jose Mataix”, University of Granada, Avenida del Conocimiento s/n, 18100 Armilla (Granada), Spain; E-Mails: karol29@correo.ugr.es (C.G.-A.); mderico@ugr.es (M.C.R.); estefaniasr@outlook.com (E.S.-R.); mdmesa@ugr.es (M.D.M.)

² Department of Nutrition and Food Science, Institute of Nutrition and Food Technology “Jose Mataix”, University of Granada, Campus Universitario de Cartuja C.P., 18071 Granada (Granada), Spain; E-Mail: mdruiz@ugr.es

* Author to whom correspondence should be addressed; E-Mail: agil@ugr.es; Tel.: +34-958-241000 (ext. 20379); Fax: +34-958-819132.

Received: 2 February 2015 / Accepted: 18 May 2015 / Published: 27 May 2015

Abstract: The present study was carried out to determine the glycemic index (GI), glycemic load (GL), insulinemic index (InI), appetite ratings and postprandial plasma concentrations of gastrointestinal hormones related to the control of food intake after the ingestion of the five most common breads consumed in Spain with different compositions and manufacturing processes. Twenty-two healthy adults participated in a randomized crossover study. The breads tested were Ordinary, Precooked-Frozen, Candeal-flour, Alfacar whites and Wholemeal. All breads portions were calculated to supply 50 g of available carbohydrates. In addition, 50 g of glucose was used as a reference. A linear mixed-effects model was used to compare data calculated for all breads with glucose load. The GI value varied from 61 for the Wholemeal, to Alfacar 68, Ordinary 76, and 78 and 86 for the Precooked-Frozen and Candeal-flour breads, respectively. Wholemeal and Alfacar had lower GI than glucose. All tested breads had a lower GL (ranged 9 to 18) compared with glucose. Wholemeal GL was similar to Alfacar, but lower than the other white breads. InI were significantly lower for all breads (ranged 68 to 73) compared with glucose, and similar among them. The intake of the Wholemeal bread led to a higher release of gastric inhibitory polypeptide compared with the

Ordinary and Precooked breads and to a higher release of pancreatic polypeptide compared with the Precooked-Frozen bread. All breads affected appetite ratings similarly. In conclusion, based on GL, the Wholemeal bread would be expected to exert a favorable glycemic response.

Keywords: appetite ratings; bread; dietary fiber; gastrointestinal hormones; glycemic index; glycemic load; insulinogenic index

1. Introduction

Mediterranean diet is characterized by a high consumption of cereals, primarily as whole grains, and is associated with a lower incidence of mortality from all causes [1]. It is necessary to consume four to six servings of cereals and derivatives to achieve carbohydrate intake recommendations; indeed, if half of this amount comes from whole-grain products, meeting fiber requirements are guaranteed [2]. However, consumption of cereals and derivatives has experienced a marked decrease in recent decades, especially in developed countries [3]. The most important cereal-derived nourishment is bread, a staple food that is the main source of daily carbohydrates. The most rapid decline has occurred for white bread and is most likely because of a popular belief that bread provokes weight gain. Specifically in Spain, bread consumption has declined from 368 g/d in 1964 to 139 g/d in 2012 [4]. However, the overall obesity prevalence in Spain has dramatically increased by 27% over the last two decades [5].

Glycemic index (GI) is a source of controversy. Two recent meta-analyses concluded a positive association between both GI and GL with the incidence of type 2 diabetes [6,7] and heart diseases [7], and found consistent evidences related to the protective effects of low dietary GI and GL [6]. However, low GI, low-carbohydrate diet, compared with the high-GI, high-carbohydrate diet, did not affect insulin sensitivity, systolic blood pressure, LDL cholesterol, or HDL cholesterol but lowered triglycerides [8]. In fact, these authors reported that at a high dietary carbohydrate content, low- compared to high-GI significantly reduced insulin sensitivity, while at a low carbohydrate content, low- compared to high-GI did not affect insulin sensitivity but increased fasting blood glucose levels [8]. In addition, related to obesity, no associations among body mass index (BMI), GI or GL have been reported in a Mediterranean population [9]. Thus, investigations focused on the implication of glycemic response can be useful in order to determine the utility of using GI to select specific foods that may improve cardiovascular risk factors or insulin resistance. Indeed, the recent criticisms of the GI focus on its validity and stated that GI methodology is not well standardized and has several flaws [10], and that GI values do not represent a valid property of foods to predict which foods are healthy [11]. However, Wolever [12] has justified the validity since: (1) GI methodology is accurate and precise enough for practical use; (2) GI is a property of foods; and (3) GI is biologically meaningful and relevant to virtually everyone [12]. Besides, GI, GL and insulinemic index (InI) help the evaluation of glycemic response and the effect of carbohydrates on health [13,14]. Therefore, the determination of GI, GL and InI can give a complete view of the glycemic metabolic response.

Many factors, such as manufacturing conditions, starch structure, bread particle size and inclusion of different types of ingredients such as whole-grains, may influence the glycemic response and therefore

may contribute to modify the GI, GL and InI of breads [15–19]. Comparing different French breads, the GI value varied between 57 for the traditional baguette and 85 for the wholemeal loaf, whereas the traditional baguette exhibited the significantly lowest postprandial insulin response and the lowest InI [16]. These authors justify that the glycemic response of breads may be influenced by ingredients and manufacturing conditions (fermentation, gelatinization, organic acid generation), which leads to differences in physical characteristics [17]. Hence, the aim of the present study was to evaluate the GI, GL and InI of five different most common breads consumed in Spain with different compositions, physical characteristics and manufacturing processes. As secondary outcomes we have determined the influence of these breads on postprandial plasma concentrations of gastrointestinal hormones involved in the control of satiety and hunger feelings, as well as on appetite ratings and palatability in healthy adults.

2. Participants and Methods

2.1. Study Design

A prospective, crossover, randomized, single-blind controlled study was carried out to evaluate five different types of bread. Breads were selected from the most common and frequently consumed in Spain: Ordinary white, Precooked-frozen white, Candeal-flour white, Alfacar white and Wholemeal breads. The nutritional composition of breads is specified in Table 1. Every morning, a baker provided freshly baked breads made according to standardized ingredients and manufacturing conditions as specified below. The amount of bread was weighted to supply 50 g of available carbohydrates (CHO) for each volunteer (Table 1). The portion sizes given to the subjects are indicated in Table 1.

Table 1. Composition of the different tested breads.

	Energy (kcal/100 g)	Protein (%)	Fat (%)	CHO (%)	Fibre (%)	Ash (%)	Moisture (%)	AV-CHO (g)	AV-CHO per Serving (40 g) [‡]	Bread Provided (g (kcal)) [*]
Ordinary	283	9.3	1.3	56.5	4.1	2.3	30	52.4	21.0	95 (270)
Precooked-Frozen	271	8.8	1.2	54.2	4.3	2	33.7	49.9	20.0	100 (270)
Candeal-flour	275	7.6	1.3	56.6	3.3	2.2	32.2	53.3	21.3	94 (258)
Alfacar	282	9.3	1.3	56.6	3.5	2	30.5	53.1	21.2	94 (266)
Wholemeal	243	8.8	1.2	45.3	7.9	1.8	41.6	37.4	15.0	134 (325)

* Amount of bread (g) providing 50 g of available carbohydrate and its corresponding energy value.

[‡] Available carbohydrates content in 40 g per serving of bread. CHO, carbohydrates; AV-CHO, available carbohydrates.

This study was conducted according to the guidelines set in the Declaration of Helsinki and was approved by the Ethics Committee of the University of Granada. All subjects gave written informed consent to participate in the study. This trial was registered at clinicaltrials.gov as NCT02297074.

2.2. Subject Selection

A total of 23 healthy adults (13 males and 10 females) from 19 to 32 years old (mean age: 25 ± 1 years) with a body mass index (BMI) ranging from 19.2 to 28.5 (mean BMI: 23.3 ± 0.5) (17 subjects with normal weight and 5 moderately overweight) and used to eating bread were initially selected from December 2012 to January 2013 from a group of Human Nutrition and Dietetics Degree students at the University of Granada. Exclusion criteria were: less than 18 years old or more than 45 years old, BMI lower than 18 or more than 29, smoker, pregnant or breastfeeding, unusual fiber consumption, glucose plasma levels higher than 110 mg/dL, insulin plasma levels higher than 10 mU/mL, blood pressure higher than 110 mmHg, medication to treat blood pressure, glucose or lipid metabolism, suffering from metabolic or gastrointestinal syndromes, genetic dyslipidemia, intake of nutritional supplements in the last three months, on a diet in the last three months or practicing endurance sports. To avoid menstrual cycle disturbances, women on the menstruation days will be rescheduled for the following week.

To avoid the risk of reaching false conclusions, psychometric validations of food restrictions were determined for all subjects using the revised version of the Three Factor Eating Questionnaire (TFEQ) [20]. The 21-item TFEQ is a composite score with a scale that measures 3 domains of eating behavior: cognitive restraint, uncontrolled eating, and emotional eating. This measure has been reported to be a useful tool for characterizing these 3 domains, showing robust factor structure and good reliability [20]. Those with a TFEQ score lower than 2.46 were selected ($n = 23$).

The sequence of bread intake for each subject was selected by a random system. All subjects started taking one randomly selected bread and continued according to the selected sequence. Fifty grams of control glucose dissolved in 200 mL water was administered in the same conditions as breads on two separate occasions, one before and one after intake of the five breads, as recommended by Brouns *et al.* [21]. The intake of each bread or glucose was separated by at least one week (wash-out period).

Analyses were blinded to analysts. A complete clinical history of each subject, including demographic data (age, sex, origin and family history) and disease background, as well as the current use of any drugs were registered. One subject was excluded from the study because some problems occurred during blood extraction, leaving a total of 22 subjects that were included in the final design.

2.3. Assessed Breads

The Ordinary white bread was made with wheat flour, water, yeast, salt, additives and 9% sourdough. All ingredients were placed together in the recommended order, mixed and the dough was kneaded (at 24 °C) 4 min at low speed and 8 min at high speed until well developed. The dough rested for 25 min and then it was gently degassed by pressing the dough out. Stick loaves were shaped and were left for fermentation in a warm, moist environment (75% humidity) at 29 °C for 90 min. During this time, the loaf rose until it almost doubled in size. After this period of time, loaves were placed in a hot preheated oven at 210 °C until golden and baked through (30 min). Then, baked loaves were immediately turned onto a wire rack to cool. The resulting bread is characterized by a white crumb with regular soft alveoli and a slightly soft thin crust.

The Precooked-Frozen bread was baked in two steps as the unique difference compared with the Ordinary bread; the fermentation procedure and baking process were similar. A first cook (180 °C,

16 min) was carried out before cooling at 30 °C for 18 min and then freezing at −30 °C for 30 min. Then loaves were packed and preserved at −18 °C until use. After defrosting, the second cook was done at 230 °C for 12 min. The resulting bread is characterized by a white crumb with regular soft alveoli and a bright crusty crust.

The Candéal-flour white bread is a compact and dense loaf of bread of hard dough made from Candéal-wheat flour, which is poor in gluten; it contains only 11% protein. Candéal-flour bread has compact dough, as it has no resting period after mixing the basic ingredients to avoid premature fermentation and, thus, generation of organic acids. This type of bread was made with Candéal-wheat flour, water, yeast, salt, additives and 20% sourdough; ingredients were mixed and the dough was kneaded (at room temperature) until well developed (3–5 min). The kneading process finishes in a refiner cylinder that provides a special texture to the bread. Immediately, the dough was left for a first block fermentation. Stick loaves were degassed, shaped and were left for fermentation at room temperature for 90 min. After this period of time, loaves were placed in a hot, moist, preheated oven at 210 °C for 30–35 min. Then, baked loaves were immediately turned onto a wire rack to cool. The resulting bread is characterized by a thick crust between one and two millimeters thick, which is smooth and crisp, golden to light brown in color and tastes of toasted cereal. The crumb of the bread is white and its texture is smooth, spongy and consistent, with little regular alveoli (looks like cotton) and an intense cereal aroma with a pleasant and slightly sweet taste.

Alfacar white bread was made by hand for at least one stage of the bread-making process, according to its protected geographical indication (I.G.P. Alfacar, Granada, Spain). All ingredients (low baking capacity wheat flour, Alfacar low-salt spring water, yeast and edible salt) are obtained in the Alfacar area. The dough is made in 21 min at 27 °C using approximately 25% leavened dough. The dough block rests from 5 to 20 min and then is divided into a unique shape with stick leaves (15 min). Fermentation is carried out on wooden planks (1–2 h) and then the dough was cooked at 200–230 °C for 25–30 min. Thus, the manufactured bread has a creamy white, flexible and soft crumb, with many randomly scattered holes that vary in size. The crust is medium-thick to thick, golden, slightly shiny and quite smooth. It has a characteristic aroma of fermented vinegar and/or milk that is produced in dough fermentation, which may be mild to relatively strong.

The Wholemeal bread was made from wholemeal wheat flour (with 80% of extraction), water, yeast, salt and 40% sourdough. All ingredients were placed together in the recommended order, mixed and the dough was mechanically kneaded (at room temperature) until well developed (10 min); salt was added at the end of the kneading process. The dough rested for 2 h at room temperature and then it was degassed, divided into smaller pieces that rested for 30 min. Loaves were shaped and were left for fermentation in a warm, moist environment, at room temperature for 120 min. After this period of time, the surface was cut and loaves were placed in a hot preheated oven at 200 °C for 40 min. Then, baked loaves were immediately turned onto a wire rack to cool. The resulting dark brown bread was characterized by a compact crumb free of alveoli and a hard thin crust.

2.4. Study Performance

The evening before the test day, the subjects consumed a standardized dinner supplied by the study team. The meal consisted of pizza and pineapple juice (800 kcal: protein 18% of energy (E), fat 22%E and carbohydrate 60%E). The subjects were instructed to always have dinner at the same time, before 10:00 p.m. and to not eat or drink anything other than half a liter of water after dinner. The subjects were instructed to refrain from alcohol and/or from performing intense physical activities 48 h prior to each test day.

Volunteers arrived at 8 a.m. in a fasting state at the Institute of Nutrition and Food Technology “José Mataix” of the University of Granada (Spain) by car or bus. After resting 20 min, anthropometric measurements (weight, height and waist circumference) were determined the first day of intervention by the same member of the professional staff. For all measurements, participants were without shoes and wore indoor clothing. BMI was calculated as weight (kg) divided by height squared (m^2). Bioimpedance analysis was used to estimate body composition (fat, lean, fat free and bone body mass and total water) based on differences of tissues conductivity, by using a TANITA BC-420MA. On each day of the study, a fasting blood sample was acquired after the resting time, and appetite feelings were assessed by using visual analogue scales (VAS) (as described below) [22].

The subjects were instructed to consume the tested bread with 150 mL of water within 12 min. The subjects immediately completed two VASs: one on appetite feelings and another on bread palatability. Volunteers completed a VAS to evaluate sensory acceptance: appearance, smell, taste, and palatability. The appetite feeling VASs were repeated every 30 min until a total of 180 min had passed. On the first and last day of the intervention, volunteers consumed 50 g of glucose dissolved in 200 mL. The subjects were not allowed to eat or drink anything else during the 180 min of the intervention. They were allowed to read, study, talk or listen to quiet music, but they were not permitted to sleep.

At fasting state, a catheter was placed in the antecubital vein, and a baseline blood sample was collected. After collection of the first blood sample (time 0), subjects ingested the bread within 10 min. Thereafter, blood samples were taken at time 15, 30, 45, 60, 90, 120 and 180 min following the intake of the breads or glucose. After the last blood extraction (3 h), an *ad libitum* lunch consisting of a Bolognese macaroni (protein 16%E, fat 27%E and carbohydrate 57%E) and 300 mL of water was provided. Volunteers ate *ad libitum* until comfortably satisfied and the amount of food intake was registered by differences in pasta weight before and after lunch; the *ad libitum* energy intake was calculated afterwards. After the *ad libitum* lunch, the subjects completed appetite ratings on VASs. The participants completed a 48-h dietary survey diary, which included the food intake from the day before and the day of the intervention.

3. Methodology

3.1. Analytical Methods

Blood was collected into EDTA-coated tubes. Immediately after the blood sample was obtained, the blood was centrifuged at $1000\times g$ for 15 min at 4 °C and plasma was divided into aliquots and frozen at -80 °C for glucose analysis, which was determined spectrophotometrically. For the determination of insulin and gut hormone plasma concentrations, whole blood was added to Pefabloc SC (AEBSF)

(Roche), which is needed for ghrelin determination (1 mg/mL), and dipeptidyl dipeptidase IV inhibitor (Linco), which is needed for the determination of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) (50 μ M). This blood sample was centrifuged at $1000\times g$ for 10 min at 4 °C, divided into aliquots and frozen at -80 °C for analyses. Plasma concentrations of insulin, ghrelin, GLP-1, gastric inhibitory polypeptide (GIP), peptide YY (PYY) and pancreatic polypeptide (PP) were determined using a MILLIplex™ kit, with the Luminex 200 multiplex assay system built on xMAP technology with the Human Gut Hormone Panel (Millipore Iberica S.A., Madrid, Spain) as previously we described [23].

The areas under the curves (AUCs) of postprandial glucose, insulin, gastrointestinal hormone, as well as for VAS time-courses were calculated using a trapezoidal method with R statistical software [24].

3.2. GI, GL and InI Calculations

Our primary outcomes were to determine GI, GL and InI. GI is defined as the blood glucose response from time 0 until 120 min, measured as the AUC in response to a test food consumed by an individual under standard conditions related to the postprandial response to 50 g of oral glucose load under the same conditions [21]. The test food and reference food (50 g glucose) must contain the same amount of available carbohydrates. GL takes into account the GI of the product and how many available carbohydrates are in a food serving and is calculated as $GL = (GI \text{ of product} / 100 \times \text{g of available carbohydrates in a food serving})$. According to FINUT healthy lifestyles guide [25] we considered that each bread serving consisted of 40 g. InI measures the increment of insulin AUC over 120 min in response to consumption of the amount of bread providing 50 g of available carbohydrates divided by the AUC after ingestion of 50 g of glucose after two hours [26,27].

3.3. Appetite Profile Determination

Appetite profiles were assessed using VAS ratings of hunger, satiety, fullness and prospective food consumption, based on a 100-mm scale ranging from 0 (“not at all”) to 100 (“extremely”) [28]. This questionnaire was completed before breakfast intake and every 30 min for 180 min following breakfast intake. A validated composite appetite score was calculated using the following equation: $\text{composite appetite score} = (\text{satiety} + \text{fullness} + (100 - \text{prospective food consumption}) + (100 - \text{hunger})) / 4$ [28]. Additionally, information regarding the appearance and palatability of the breakfasts and lunches was also recorded. Sensory acceptance was assessed using VAS ratings of appearance, smell, taste, and palatability, based on a 100-mm scale ranging from 0 (“very good”) to 100 (“very bad”) [28]. This questionnaire was completed after breakfast to register differences among the breads.

3.4. Statistical Analysis

In accordance with Brouns *et al.* [21], the minimum sample size to determine GI is 10 subjects. In addition, for a longitudinal study, with 6 sequences or periods of measurements, for a medium size effect (0.3) and assuming a variance between repeated measure of 0.5 and power of 0.9, the estimated sample size needed is 19 independent participants. Including a potential 10% dropout rate, the minimum sample size is 21 participants. Values are presented as the mean \pm SEM. A linear mixed-effects model (LMM) adjusted by age and gender and using Sidak test for the marginal means was used to compare GI, GL,

InI, *ad libitum* energy intake, appetite scores, sensory acceptance and gastrointestinal hormones AUCs calculated for all breads and glucose load as well as absolute values at each time point. This method of analysis repeats measures over time and considers the correlation of responses within subjects. The fixed effects chosen were treatment, age, gender and BMI; these effects were analyzed and eliminated if there were no significant changes. Association for global relations between GI, GL, InI, *ad libitum* energy intake, appetite scores and gastrointestinal hormones AUCs after consuming all breads, were calculated by LMM. Coefficients of association were obtained from data after consuming the five breads and glucose. A *p* value of <0.05 was considered significant. SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) version 20 software was used to perform the statistical analysis (SPSS Inc, Chicago, IL, USA).

4. Results

4.1. Baseline Subject Characteristics

Twenty-two participants completed the seven test days according to the protocol. Table 2 summarizes the subjects' baseline characteristics. The mean BMI, waist circumference, body fat, lean body mass, fat free body mass, total water, bone mass and basal metabolism (kcal) were within normal ranges. Five of twenty-two selected volunteers were healthy overweighted (3 M/2 F).

Table 2. Baseline demographic and anthropometric characteristics of the volunteers.

	Mean ± SEM
Gender (Male/Female)	(12/10)
Age (years)	26 ± 1
BMI (kg/m ²)	23.8 ± 0.5
Waist circumference (cm)	76 ± 2
Body fat (kg)	15.2 ± 1.2
Lean body mass (kg)	53.1 ± 2.2
Fat free body mass (kg)	50.4 ± 2.1
Total water (kg)	37.2 ± 1.5
Bone mass (kg)	2.7 ± 0.1
Basal metabolic rate (kcal)	1594 ± 59
Values are expressed as the mean ± SEM (<i>n</i> = 22).	

BMI, body mass index.

4.2. GI, GL and InI

The GI values were 61 for the Wholemeal, 68 for the Alfacar, 76 for the Ordinary, 78 for the Precooked-Frozen and 86 for the Candéal-flour breads. There were no significant differences in GI among the different breads. However, the Wholemeal and Alfacar breads had lower GI than glucose (Table 3). All tested breads had lower GL (range 9 to 18) than glucose (all *p* < 0.001). Wholemeal bread had the lowest GL (9), similar to Alfacar (14) and lower than the rest of the breads (*p* = 0.024, *p* = 0.036 and *p* = 0.002 for the Ordinary, Precooked-Frozen and Candéal-flour breads, respectively). The InI ranged from 68 for the Ordinary and Precooked-Frozen to 73 for the Wholemeal; values were

similar within breads but significantly lower for all breads compared with the glucose load (all $p < 0.001$) (Table 3). There were no differences in glucose and insulin AUCs among the five breads.

Table 3. GI, GL and InI after the intake of the five breads.

	Ordinary Mean (CI 95%)	Precooked-Frozen Mean (CI 95%)	Candeal-Flour Mean (CI 95%)	Alfacar Mean (CI 95%)	Wholemeal Mean (CI 95%)
GI	76 (59/92)	78(54/89)	86 (70/103)	68 * (51/83)	61 * (44/76)
GL	16 ^{b*} (12/18)	16 ^{b*} (11/18)	18 ^{b*} (15/22)	14 ^{ab*} (11/18)	9 ^{a*} (6/12)
InI	68 * (59–81)	68 * (57/78)	69 * (59/80)	70 * (60/81)	73 * (63/84)
	Mean ± SEM	Mean ± SEM	Mean ± SEM	Mean ± SEM	Mean ± SEM
Glucose AUC (mg/dL·min)	910 ± 125	854 ± 135	1133 ± 127	886 ± 125	828 ± 125
Insulin AUC (mU/mL·min)	2020 ± 247	1810 ± 254	1955 ± 248	1939 ± 248	2190 ± 248

Values are expressed as the mean ± SEM ($n = 22$). LMM was used to compare different breads and glucose adjusted by age and gender and using Sidak test for the marginal means. * Indicates differences *versus* glucose as reference (100 for GI and InI and 50 for GL). Different superscript letter indicates significant differences between breads. $p < 0.05$ was considered significant. AUC, area under the curve; CI, confidence interval; GI, glycemic index; GL, glycemic load; InI, insulinemic index; LMM: linear mixed-effects model; SEM: standard error of the mean.

4.3. Plasma Glucose and Insulin Postprandial Concentrations

Figure 1a depicts the postprandial plasma glucose after the intake of the tested breads or glucose. Figure 1b shows the postprandial insulin curves after intake of the five tested breads and glucose solution.

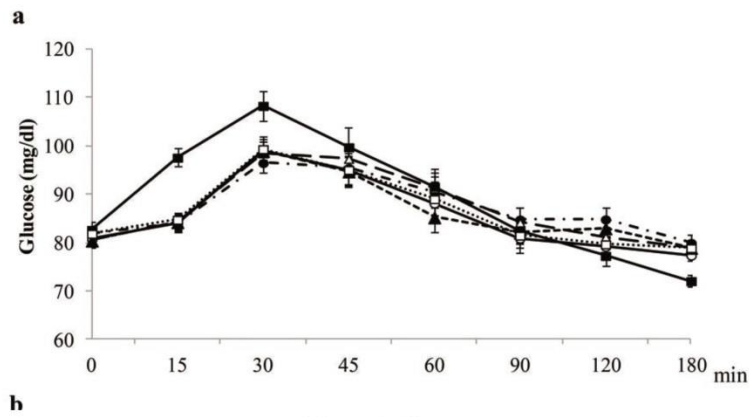


Figure 1. Cont.

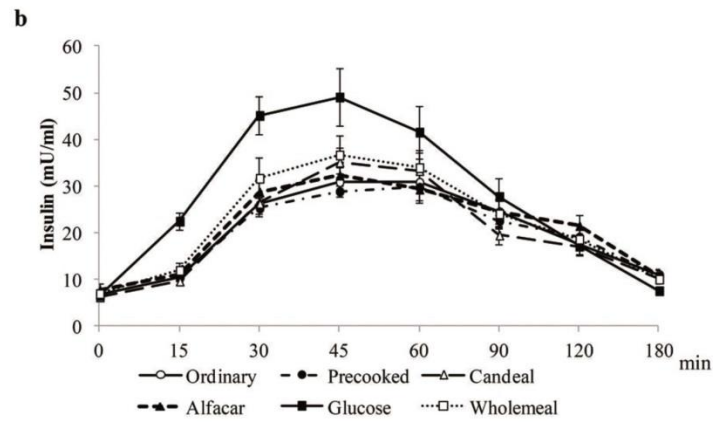


Figure 1. Plasma glucose (a) and insulin (b) concentrations. Values are expressed as the mean \pm SEM ($n = 20$); SEM, standard error of the mean.

4.4. Postprandial Gastrointestinal Hormones Plasma Concentrations

Postprandial plasma concentrations of gastrointestinal hormones involved in the control of appetite are shown in Figure 2 and Table 4. The release of GIP (AUC) was higher after the intake of the Wholemeal than after the Ordinary and Precooked-Frozen ingestion, while PP (AUC) was only higher after the intake of wholemeal than after the Precooked-Frozen ingestion; no differences were found from ghrelin, GLP-1 and PYY within breads (Supplemental Table S1).

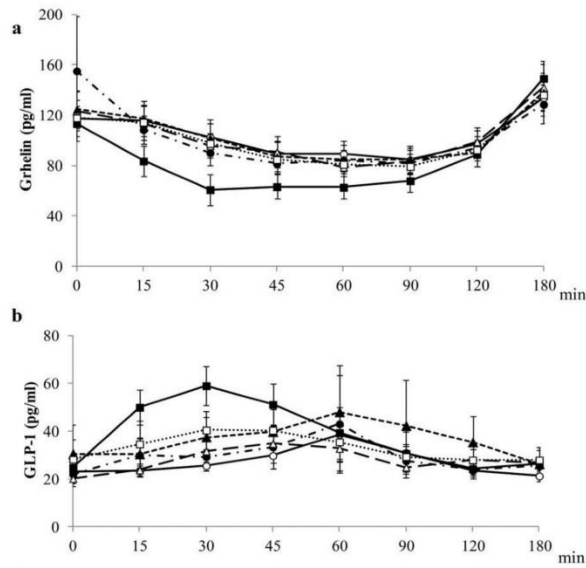


Figure 2. Cont.

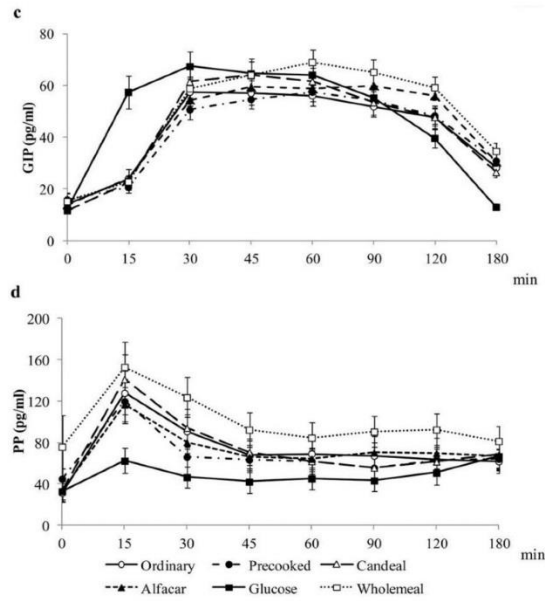


Figure 2. Plasma gastrointestinal hormones concentrations. (a) ghrelin; (b) GLP-1; (c) GIP; (d) PP; values are expressed as the mean \pm SEM ($n = 20$). GIP, gastric inhibitory polypeptide; GLP-1, glucagon-like peptide-1; LMM, linear mixed-effects model; PP, pancreatic polypeptide; SEM, standard error of the mean.

Table 4. Values of standardized coefficients of association for global relations between GI, GL and InI and *ad libitum* energy intake, appetite scores and gastrointestinal hormones AUCs after consuming the breads from all data obtained by LMM.

	GI	GL	InI
EI	0.013	0.116 **	0.127 *
Hunger neg	0.025	0.038	-0.034
Satiety	0.162 *	0.248	0.026
Fullness	0.183 *	0.297 *	0.069
Prospective consumption neg	0.066	0.086	0.039
CAS	0.118	0.18	0.017
Ghrelin neg	-0.069	0.059	-0.023
GLP-1	0.221 **	0.182 **	0.489 ***
GIP	-0.07	-0.029	0.151 *
PP	-0.111	-0.245 ***	-0.043
PYY	0.14	-0.017	0.347 ***

¹ Coefficients of association for global relations were obtained from LMM from data after consuming all breads and glucose. Each volunteer consumed the five experimental breads and glucose; ² Significant values: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ and *** $p < 0.001$; ³ neg indicates a postprandial decrease of the parameter. AUC, area under the curve; CAS, composite appetite score; EI, energy intake; GI, glycemic index; GIP, gastric inhibitory polypeptide; GL, glycemic load; GLP-1, glucagon-like peptide-1; InI, insulinemic index; LMM: linear mixed-effects model; PP, pancreatic polypeptide; PYY, peptide YY.

4.5. Appetite Ratings and Sensory Acceptance

Appetite ratings, hunger, satiety fullness, prospective consumption and composite appetite score AUC were similar after the intake of all tested breads. In addition, desires to eat different types of flavors were also similar after the intake of all breads. All subjects ate a similar amount of calories 24 h before the intervention. No differences for *ad libitum* energy intake and in the calorie density eaten during the day of the intervention with the five types of breads were found (Supplemental Table S2). Bread appearance did not show any difference among the tested breads. Attending to taste and palatability ratings, no significant differences were obtained between white breads, while the Wholemeal bread had the lowest score. Finally, we observed that Ordinary bread and Candeal-flour bread had significantly higher scores for smell rating than Precooked-frozen bread and Alfacar bread, and that Wholemeal bread obtained the lowest score for smell (Supplemental Table S2).

4.6. Correlations between GI, GL, InI, Gastrointestinal Hormones Postprandial Concentrations, *ad libitum* Energy Intake and Appetite Scores

Table 4 shows the correlations between GI, GL and InI with *ad libitum* energy intake, appetite scores, and gastrointestinal hormones postprandial AUCs. We observed a significant positive relationship between GI and GL with satiety and fullness postprandial variations (AUCs). GL and InI were associated with *ad libitum* energy intake. Postprandial variation of GLP-1 was positively correlated with GI, GL and InI, the postprandial GIP and PYY AUCs with InI, while PP AUC was inversely related to GL (Table 4). No significant correlations between postprandial ghrelin, GLP-1, GIP and PP with appetite scores (AUCs) were found. Only PYY release was positively associated with the decrease of hunger ($r = 0.282$; $p = 0.035$).

5. Discussion

In the present work, for the first time, we compared the GI, GL and InI of five most common breads commercially available in Spain with different compositions and manufacturing processes. Our hypothesis was that different ingredients and manufacturing processes would affect differently the GI, GL, InI and glycemic response of breads. We did not find differences in GI among different breads, only Wholemeal and Alfacar white breads had lower GI than glucose. GL and InI were lower after the intake of the breads than after the glucose. Only the Wholemeal had lower GL compared with the rest of the breads, except Alfacar, which was similar to Wholemeal and to the other white breads. On the other hand, the Wholemeal induced the highest release of GIP and PP, whereas no differences among the breads for appetite feelings were found. However, the amount of bread administered for the determination of GI (50 g of available carbohydrates) is a limitation for the evaluation of satiety and gastrointestinal hormone responses, since breads were not provided in isocaloric manner and particularly the wholemeal bread, provided an extra amount of energy that could affect these responses. Furthermore, only 50 g of available carbohydrates is a low amount of energy, far from a standard breakfast providing 25%–30% of daily energy.

Fardet *et al.* [16] summarized glycemic responses of white and wholemeal breads, varying from 27 (barley bread with 75% whole grains) to 95 (extremely porous French baguette). Previous studies did

not find significant differences among GI from a variety of typical French breads [17] and, contrary to our results, in that case, the wholemeal bread did not have the lowest GI value. Burton *et al.* [29] reviewed a number of factors influencing the glycemic response in carbohydrate foods, including the nature of monosaccharide components, the structure of the starch component and resistant starch, the degree of starch damage through food processing, food form and particle size, and the inclusion of whole kernels, viscous fibers and organic acids. In addition, interaction between starch and protein limits accessibility to α -amylases by total or partial starch encapsulation [16]. Mechanisms for reduction of the glycemic response appear to be changes in gastric emptying rate and starch amylolysis, involving starch gelatinization and retrogradation [29]. On the other hand, the Wholemeal had similar GL to the Alfacar and lower than the rest of the white breads. In this case, GLs were lower for all breads compared to glucose. The lower GL of the Wholemeal can be attributed to the presence of high amount of fiber but also to the lower amount of available carbohydrates in a 40 g serving (15 g for the wholemeal bread). The postprandial glucose response has been previously reported to be unaffected by the fiber content of the breads [30]. Those authors found that only the inclusion of different refined grains or bran, but not the milled whole-wheat flour, was able to decrease GI. Furthermore, the presence of intact structures not accessible to human amylases that may delay gastric emptying or create a barrier to starch digestion is apparently more effective than dietary fiber *per se* in improving glucose metabolism irrespective of the type of cereal [31]. In addition, it has been proposed that an increased density or compactness of the bread loaf led to significant reductions in glycemic response and glycemic index [32]. Therefore, the lower GL found in the Wholemeal bread that would be predictive of a lower glycemic response may be due not only to the presence of fiber and whole-grains but also to the lower amount of available carbohydrates, as well as to the compactness of the crumb that results in difficult starch digestion. The glycemic response of Alfacar white bread was also lower, in this case probably due to the inclusion of low baking capacity wheat flour that probably allow a low gelatinization and starch degradation and absorption [29]. Typical organic acids, such as those produced during fermentation of Alfacar bread, including acetic and lactic acid, were demonstrated to slow gastric emptying [16] and could contribute to modulate the glycemic response. Candeal-flour is a medium-soft wheat flour with low gluten content and short fermentation time that generates less organic acid, which might influence subsequent glycemic response [16]. Previous results have indicated that partially-baked frozen white wheat bread has lower starch digestibility than directly baked bread [33]. Starch digestibility is decreased by resistant starch generated during freezing [33]. In addition, partial-baking may cause a lower degree of starch granule swelling than does conventional baking, leading to a decreased glycemic response [34]. However, our results do not support that assumption since Ordinary and Precooked-frozen had similar glycemic response; therefore, more studies are needed to evaluate the glycemic response of different partially baked frozen breads.

The GI concept has been included in dietary guidelines given by health professionals, and it is increasing the number of marketing departments of food industry that are interested in low-GI products. There was a marked interest in the measurement of glycemic response and GI of foods by researchers to obtain after commercial application purposes. Nevertheless, it was indispensable to develop a standard glycemic index methodology to avoid variations among different authors. This lack of systematic procedure have been resulted in ambiguous results in scientific literature, and our results may be affected

when we compared our results with others authors. Brouns *et al.* [21] defined the most important recommendations and we fulfilled most of them.

Despite differences in glycemic responses for the Wholemeal bread, InI was similar for all breads but was significantly lower than after glucose intake. The effect of different types of bread on insulin secretion is controversial. In accordance with our results, Najjar *et al.* [35] reported no differences in postprandial insulin secretion after the intake of white, sourdough or whole-wheat breads and Mofidi *et al.* [36] described that generally, whole-grain breads did not have beneficial metabolic responses. In addition, other authors have found higher insulin levels after the intake of high-fiber rye bread [37] or lupin bread [38], while others have reported that the effect depends on the type of added fiber [39]. On the other hand, Rizkalla *et al.* [17] found a lower InI for the traditional baguette and bread made with leaven compared with other white and wholemeal breads.

Besides controversy of the impact of GI on health, there is good or emerging evidence that low-GI diets reduce the risk for cardiovascular disease [40], stroke [41,42], and metabolic syndrome [43], among others [12]. All this suggests that GI influences physiological functions in a relevant way [12]. In addition, modulation of insulin secretion is very important to improve chronic diseases such as diabetes, obesity and cardiovascular diseases. However, there has been reluctance to incorporate GI into dietary recommendations since other authors have reported contradictory data [8,44]. More studies are needed to clarify this issue. A limitation of this study was the indirect estimation of available carbohydrate content of the bread samples that may underestimate available carbohydrates provided by each type of bread. Therefore, it is recommended to include resistant and retrograded starch analyses in future works. Both glycemic response and InI were lower after the intake of all breads compared with a glucose oral challenge providing the same amount of available carbohydrates. This fact suggests that 50 g of available CHO exerts a different effect if they are ingested alone or into a food matrix such as bread, and that other components present in the bread are influencing those responses [45]. However, GI is one determinant of glycemic response. Thus, eating a food as part of a mixed meal affects the glycemic response, but does not alter the food's GI [12]. The degree to which the glycemic response of a food is altered in the presence of other foods depends on the amount and source (GI) of carbohydrate and the amounts and types of fat and protein added [45].

In relation to gastrointestinal hormones, there is no consensus regarding the effect of different breads. In the present work, we have only found that GIP and PP release were higher after intake of the Wholemeal compared with white breads, whereas there was no differential effect of any bread in ghrelin, GLP-1 and PYY. Previously, we have reported that a cereal-based bread enriched in fiber and proteins and with dried fruits decreased postprandial variation of ghrelin, GIP and GLP-1, while increased PP release [23], indicating that different components may modulate postprandial gastrointestinal hormones response. Hartvigsen *et al.* [39] reported no effect of adding arabinoxylan or β -glucan on ghrelin, GLP-1 and GIP secretion, but that only rye bread with kernels may decrease postprandial secretion of these incretins. Opposite to these results, Vitaglione *et al.* [46], evaluated a bread enriched in β -glucan and obtained a reduction on ghrelin (23%) and also reported higher PYY secretion (16%) compared to a control bread. Other authors have described no differential effect of white wheat or whole-grain breads on GIP and GLP-1 [35–37] and that only sprouted-grain bread induced a greater GLP-1 secretion compared with whole-grain or white wheat breads [36,37]. Furthermore, Weickert *et al.* [47] found a lower postprandial modification of ghrelin and PYY after the ingestion of wheat fiber, but not with oat

fiber-enriched bread. Therefore, it seems that the type of cereals and ingredients included in manufacturing breads mainly influences gastrointestinal hormone release. When comparing glucose with breads, we found differences in the postprandial response of ghrelin, GLP-1, GIP and PP, but not PYY. To the best of our knowledge, only An *et al.* [48] have compared the effect of oral glucose load and steamed-bread challenge in type 2 diabetics, and they described that only PYY and ghrelin responded differently to both interventions. Therefore, more studies are needed to ascertain the effect of breads composition on gastrointestinal hormone releases.

We did not observe any differences in the appetite ratings after the intake of different white breads or in comparison with the Wholemeal bread. A number of works have reported a positive influence of dietary fiber on satiety and hunger [23,38,39,46,49–54], while others have reported no effect [47,55–57]. A limitation of this study is the low amount of calories provided by the bread, far away for recommended intakes. In addition, the wholemeal bread provided an extra amount of energy that could not be neglected. Another limitation when analyzing appetite and gastro-intestinal hormone response data is the protocol used, as those analyses require that foods be offered in an isocaloric manner. Therefore, more studies using standardized guidelines procedures [22] that compare well described breads are needed in this area. In addition, as previously reported [58], the sensory acceptance was more favorable to white breads than to Wholemeal bread in Spanish population, what might be due to the consistency of the bread. This can be another limitation of this study since palatability affect appetite ratings [59]. Despite that, we are aware that whole grain breads have better nutritional profile and recommend their consumption primarily instead of white breads.

When analyzing correlations, we observed that glycemic response is related to satiety and fullness. However, small correlation coefficients indicate that the influence of GI, GL and InI on the appetite is low and, therefore, other, more powerful, factors must be implicated. According to our results and those of other authors, a higher satiety response has been observed after the ingestion of food with higher glycemic responses [60,61]. On the other hand, other work shows inverse relations [62]. However, as mentioned before, the use of portions of bread providing different amount of calories, makes it difficult to evaluate these results. In addition, here we report that PYY postprandial variation is correlated with the decrease of hunger, while we did not find any correlation between postprandial ghrelin, GLP-1, GIP or PP and satiety feelings or energy intake. These results may suggest that PYY is more implicated in the control of appetite feelings than the other gastrointestinal hormones. However, since appetite feelings are not regulated by a unique satiety hormone or any unique profile of hormones, it is difficult to explain the satiety effects through hormone variations [63]. Previously, we reported an indirect relation between postprandial ghrelin and appetite scores and direct association between ghrelin, GIP and PP with and *ad libitum* energy intake [23]. However, in the present work we found no relation between these parameters. Therefore, more studies are needed to establish the role of all gastrointestinal hormones in the control of food intake that may be influenced by the specific nourishment ingested. Finally, correlation between incretins, PP and PYY and glycemic and insulinemic responses confirms their contribution to carbohydrate metabolism.

6. Conclusions

In summary, this is the first study evaluating the glycemic response, insulin response, appetite and gastrointestinal hormone responses, following the intake of the five most common breads consumed in Spain differing in composition and manufacturing process. We did not find relevant differences in glycemic index or insulinemic index within the breads. We found differences in GL among the tested breads, mainly in the Wholemeal bread, and more interest focus on glycemic load should be addressed. We also did not obtain relevant differences in either appetite ratings or gastrointestinal hormone responses between breads. Despite this, more emphasis on encouraging the consumption of different breads, specially whole wheat breads, should be made by national authorities in order to promote healthier and varied diets, and therefore, to establish healthy lifestyles.

Acknowledgments

We are grateful for the support of participating volunteers, Belén López Millán who help in the recruitment of volunteers and preparation of protocols, Virginia Zuñiga Ariza who was the nurse involved in the coordination and blood sampling of volunteers, Laura Campaña Martin and M^a Victoria Martin Laguna who carried out technical work and sample preparation and Llenalia Garcia Fernandez who supervised the statistical analysis. We are grateful to Confederación Española de Organizaciones de Panadería (Ceopan) and Asociación Profesional de Fabricantes y Expendedores de Pan de Granada y Provincia (Agrapan) for their implication in this study, and to all bakeries that daily provided the breads for the study: Panadería Jose Ruiz Caballero, Cooperativa Zahareña de Alimentación “El Panadero Loco”, Panadería Bollería Horno de Gabriel and Panadería Pastelería San Suan S.L.

This study has been funded by the Interprofessional Agroalimentary Organization of Bread Cereals and Derivatives (INCERHPAN), which in turn was financed by Lesaffre and Puratos. These Organizations were not involved in the study design and did not influence the interpretation of results.

Author Contributions

Carolina Gonzalez-Anton contributed to the data collection, nutritional analysis and manuscript preparation; Maria C. Rico contributed to Luminex analysis, data interpretation and revised the manuscript; Estefania Sanchez-Rodriguez contributed to statistical analysis and revised the manuscript; Maria D. Ruiz-Lopez contributed to the study development and revised the manuscript. Angel Gil had primary responsibility for final content and contributed to the study design, data interpretation and manuscript revision; Maria D. Mesa had primary responsibility for final content and contributed to the study design, data analysis and interpretation and manuscript preparation.

Conflicts of Interest

The authors declare no conflict of interest. The funding sponsor had no role in the design of the study; in the collection, analyses, or interpretation of data; in the writing of the manuscript, and in the decision to publish the results. This paper will be part of the Carolina Gonzalez-Anton’s doctorate that it is being carried out within the context of “Nutrition and Food Sciences Program” at the University of Granada.

References

1. Castro-Quezada, I.; Román-Viñas, B.; Serra-Majem, L. The Mediterranean diet and nutritional adequacy: A review. *Nutrients* **2014**, *6*, 231–248.
2. Kantor, L.S.; Variyam, J.N.; Allshouse, J.E. Choose a variety of grains daily, especially whole grains: A challenge for consumers. *J. Nutr.* **2001**, *131*, 473S–486S.
3. Serra-Majem, L.; Raido Quintana, B. Consumo de pan en el mundo y en España (Bread consumption in the world and in Spain). In *Libro Blanco del Pan (Bread's White Book)*; Gil, A.; Serra-Majem, L., Eds.; Ed. Med. Panamericana: Madrid, Spain, 2010; pp. 63–77.
4. Varela-Moreiras, G.; Ruiz, E.; Valero, T.; Avila, J.M.; del Pozo, S. The Spanish diet: An update. *Nutr. Hosp.* **2013**, *28*, 13–20.
5. Gallus, S.; Lugo, A.; Murisic, B.; Bosetti, C.; Boffetta, P.; la Vecchia, C. Overweight and obesity in 16 European countries. *Eur. J. Nutr.* **2014**, *5*, doi:10.1007/s00394-014-0746-4.
6. Greenwood, D.C.; Threapleton, D.E.; Evans, C.E.; Cleghorn, C.L.; Nykjaer, C.; Woodhead, C.; Burley, V.J. Glycemic index, glycemic load, carbohydrates, and type 2 diabetes. Systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Care* **2013**, *36*, 4166–4171.
7. Barclay, A.W.; Petocz, P.; McMillan-Price, J.; Flood, V.M.; Prvan, T.; Mitchell, P.; Brand-Miller, J.C. Glycemic index, glycemic load, and chronic disease risk—A meta analysis of observational studies. *Am. J. Clin. Nutr.* **2008**, *87*, 627–637.
8. Sacks, F.M.; Carey, V.J.; Anderson, C.A.; Miller, E.R.; Copeland, T.; Charleston, J.; Harshfield, B.J.; Laranjo, N.; McCarron, P.; Swain, J.; *et al.* Effects of high vs. low glycemic index of dietary carbohydrate on cardiovascular disease risk factors and insulin sensitivity: The OmniCarb randomized clinical trial. *JAMA* **2014**, *312*, 2531–2541.
9. Mendez, M.A.; Covas, M.I.; Marrugat, J.; Vila, J.; Schröder, H. Glycemic load, glycemic index, and body mass index in Spanish adults. *Am. J. Clin. Nutr.* **2009**, *89*, 316–322.
10. Aziz, A. The glycemic index: Methodological aspects related to the interpretation of health effects and to regulatory labeling. *J. AOAC Int.* **2009**, *92*, 879–887.
11. DeVries, J.W. Glycemic index: The analytical perspective. *Cereal Foods World* **2007**, *52*, 45–49.
12. Wolever, T.M. Is glycaemic index (GI) a valid measure of carbohydrate quality? *Eur. J. Clin. Nutr.* **2013**, *67*, 522–531.
13. Bao, J.; Atkinson, F.; Petocz, P.; Willett, W.C.; Brand-Miller, J.C. Prediction of postprandial glycemia and insulinemia in lean, young, healthy adults: Glycemic load compared with carbohydrate content alone. *Am. J. Clin. Nutr.* **2011**, *93*, 984–996.
14. Ray, K.S.; Singhanian, P.R. Glycemic and insulinemic responses to carbohydrate rich whole foods. *J. Food. Sci. Technol.* **2014**, *51*, 347–352.
15. Jenkins, D.J.; Wesson, V.; Wolever, T.M.; Jenkins, A.L.; Kalmusky, J.; Guidici, S.; Csima, A.; Josse, R.G.; Wong, G.S. Wholemeal *versus* wholegrain breads: Proportion of whole or cracked grain and the glycaemic response. *BMJ* **1988**, *297*, 958–960.
16. Fardet, A.; Leenhardt, F.; Lioger, D.; Scalbert, A.; Rémésy, C. Parameters controlling the glycemic response to breads. *Nutr. Res. Rev.* **2006**, *19*, 18–25.

17. Rizkalla, S.W.; Laromiguiere, M.; Champ, M.; Bruzzo, F.; Boillot, J.; Slama, G. Effect of baking process on postprandial metabolic consequences: Randomized trials in normal and type 2 diabetic subjects. *Eur. J. Clin. Nutr.* **2007**, *61*, 75–183.
18. De Angelis, M.; Rizzello, C.G.; Alfonsi, G.; Arnault, P.; Cappelle, S.; Di Cagno, R.; Gobetti, M. Use of sourdough lactobacilli and oat fibre to decrease the glycaemic index of white wheat bread. *Br. J. Nutr.* **2007**, *98*, 1196–1205.
19. Lau, E.; Soong, Y.Y.; Zhou, W.; Henry, J. Can bread processing conditions alter glycaemic response? *Food. Chem.* **2015**, *173*, 250–256.
20. Cappelleri, J.C.; Bushmakin, A.G.; Gerber, R.A.; Leidy, N.K.; Sexton, C.C.; Lowe, M.R.; Karlsson, J. Psychometric analysis of the Three-Factor Eating Questionnaire-R21: Results from a large diverse sample of obese and non-obese participants. *Int. J. Obes.* **2009**, *33*, 611–620.
21. Brouns, F.; Bjorck, I.; Frayn, K.N.; Gibbs, A.L.; Lang, V.; Slama, G.; Wolever, T.M. Glycaemic index methodology. *Nutr. Res. Rev.* **2005**, *18*, 145–171.
22. Blundell, J.; de Graaf, C.; Hulshof, T.; Jebb, S.; Livingstone, B.; Lluch, A.; Mela, D.; Salah, S.; Schuring, E.; van der Knaap, H.; *et al.* Appetite control: Methodological aspects of the evaluation of foods. *Obes. Rev.* **2010**, *11*, 251–270.
23. Gonzalez-Anton, C.; Lopez-Millan, B.; Rico, M.C.; Sanchez-Rodriguez, E.; Ruiz-Lopez, M.D.; Gil, A.; Mesa, M.D. An enriched, cereal-based bread affects appetite ratings and glycaemic, insulinemic, and gastrointestinal hormone responses in healthy adults in a randomized controlled trial. *J. Nutr.* **2015**, *145*, 231–238.
24. The R Project for Statistical Computing. Available online: <http://www.r-project.org/> (accessed on 21 January 2015).
25. Gil, A.; Ruiz-Lopez, M.D.; Fernandez-Gonzalez, M.; Martinez de Victoria, E. The FINUT healthy lifestyles guide: Beyond the food pyramid. *Adv. Nutr.* **2014**, *14*, 358S–367S.
26. Joint FAO/WHO Expert Consultation. *Carbohydrates in Human Nutrition: A Summary of the Joint FAO/WHO Expert Consultation*; Food and Agriculture Organization (United Nations): Rome, Italy, 1997.
27. Barclay, A.W.; Brand-Miller, J.C.; Wolever, T.M. Glycemic index, glycemic load, and glycemic response are not the same. *Diabetes Care* **2005**, *28*, 1839–1840.
28. Flint, A.; Raben, A.; Blundell, J.E.; Astrup, A. Reproducibility, power and validity of visual analogue scales in assessment of appetite sensations in single test meal studies. *Int. J. Obes.* **2000**, *24*, 38–48.
29. Burton, P.M.; Monro, J.A.; Alvarez, L.; Gallagher, E. Glycemic Impact and Health: New Horizons in White Bread Formulations. *Crit. Rev. Food. Sci.* **2011**, *51*, 965–982.
30. Yusof, B.N.; Abd Talib, R.; Karim, N.A.; Kamarudin, N.A.; Arshad, F. Glycaemic index of four commercially available breads in Malaysia. *Int. J. Food. Sci. Nutr.* **2009**, *60*, 487–496.
31. Scazzina, F.; Siebenhandl-Ehn, S.; Pellegrini, N. The effect of dietary fibre on reducing the glycaemic index of bread. *Br. J. Nutr.* **2013**, *109*, 1163–1174.
32. Burton, P.; Lightowler, H.J. Influence of bread volume on glycaemic response and satiety. *Br. J. Nutr.* **2006**, *96*, 877–882.
33. Ronda, F.; Gomez, M.; Quilez, J. Prolonged frozen storage of partially-baked wheat bread increases *in vitro* slowly digestible starch after final bake. *Int. J. Food. Sci. Nutr.* **2010**, *61*, 624–629.

34. Novotni, D.; Curić, D.; Bituh, M.; Colić Barić, I.; Skevin, D.; Cukelj, N. Glycemic index and phenolics of partially-baked frozen bread with sourdough. *Int. J. Food. Sci. Nutr.* **2011**, *62*, 26–33.
35. Najjar, A.M.; Parsons, P.M.; Duncan, A.M.; Robinson, L.E.; Yada, R.Y.; Graham, T.E. The acute impact of ingestion of breads of varying composition on blood glucose, insulin and incretins following first and second meals. *Br. J. Nutr.* **2009**, *101*, 391–398.
36. Mofidi, A.; Ferraro, Z.M.; Stewart, K.A.; Tulk, H.M.; Robinson, L.E.; Duncan, A.M.; Graham, T.E. The acute impact of ingestion of sourdough and whole-grain breads on blood glucose, insulin, and incretins in overweight and obese men. *J. Nutr. Metab.* **2012**, *2012*, 184710.
37. Juntunen, K.S.; Laaksonen, D.E.; Poutanen, K.S.; Niskanen, L.K.; Mykkänen, H.M. High-fiber rye bread and insulin secretion and sensitivity in healthy postmenopausal women. *Am. J. Clin. Nutr.* **2003**, *77*, 385–391.
38. Keogh, J.; Atkinson, F.; Eisenhauer, B.; Inamdar, A.; Brand-Miller, J. Food intake, postprandial glucose, insulin and subjective satiety responses to three different bread-based test meals. *Appetite* **2011**, *57*, 707–710.
39. Hartvigsen, M.L.; Gregersen, S.; Lærke, H.N.; Holst, J.J.; Bach Knudsen, K.E.; Hermansen, K. Effects of concentrated arabinoxylan and β -glucan compared with refined wheat and whole grain rye on glucose and appetite in subjects with the metabolic syndrome: A randomized study. *Eur. J. Clin. Nutr.* **2014**, *68*, 84–90.
40. Mursu, J.; Virtanen, J.K.; Rissanen, T.H.; Tuomainen, T.P.; Nykänen, I.; Laukkanen, J.A.; Kortelainen, R.; Voutilainen, S. Glycemic index, glycemic load, and the risk of acute myocardial infarction in Finnish men: The Kuopio Ishcaemic Heart Disease Risk Factor Study. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* **2011**, *21*, 144–149.
41. Oh, K.; Hu, F.B.; Cho, E.; Rexrode, K.M.; Stampfer, M.J.; Manson, J.E.; Liu, S.; Willett, W.C. Carbohydrate intake, glycemic index, glycemic load, and dietary fiber in relation to risk of stroke in women. *Am. J. Epidemiol.* **2005**, *161*, 161–169.
42. Oba, S.; Nagata, C.; Nakamura, K.; Fujii, K.; Kawachi, T.; Takatsuka, N.; Shimizu, H. Dietary glycemic index, glycemic load, and intake of carbohydrate and rice in relation to risk of mortality from stroke and its subtypes in Japanese men and women. *Metabolism* **2010**, *59*, 1574–1582.
43. McKeown, N.M.; Meigs, J.B.; Liu, S.; Saltzman, E.; Wilson, P.W.F.; Jacques, P.F. Carbohydrate nutrition, insulin resistance, and the prevalence of the metabolic syndrome in the Framingham Offspring Cohort. *Diabetes Care* **2004**, *27*, 538–546.
44. Venn, B.J.; Green, T.J. Glycemic index and glycemic load: Measurement issues and their effect on diet-disease relationships. *Eur. J. Clin. Nutr.* **2007**, *61*, S122–S131.
45. Hannah, B.; Mallard, S.; Venn, B. Glycemic differences between white and whole grain bread but no differences in glycemic response between sandwiches made with these breads, implications for dietetic advice. *J. Diabetes Metab.* **2014**, *5*, doi:10.4172/2155-6156.1000456.
46. Vitaglione, P.; Lumaga, R.B.; Stanzione, A.; Scalfi, L.; Fogliano, V. beta-Glucan-enriched bread reduces energy intake and modifies plasma ghrelin and peptide YY concentrations in the short term. *Appetite* **2009**, *53*, 338–344.
47. Weickert, M.O.; Spranger, J.; Holst, J.J.; Otto, B.; Koebnick, C.; Möhlig, M.; Pfeiffer, A.F. Wheat-fibre-induced changes of postprandial peptide YY and ghrelin responses are not associated with acute alterations of satiety. *Br. J. Nutr.* **2006**, *96*, 795–798.

48. An, Z.M.; Zhang, L.; Zhang, M.; Huang, M.J.; Xiong, Z.Y.; Zhang, G.F. The response of serum ghrelin and PYY to oral glucose and steamed-bread tolerance test in nonobese and obese patients with type 2 diabetes. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* **2008**, *39*, 772–775.
49. Skrabanja, V.; Liljeberg Elmståhl, H.G.; Kreft, I.; Björck, I.M. Nutritional properties of starch in buckwheat products: Studies *in vitro* and *in vivo*. *J. Agric. Food. Chem.* **2001**, *49*, 490–496.
50. Holt, S.H.; Brand-Miller, J.C.; Stitt, P.A. The effects of equal-energy portions of different breads on blood glucose levels, feeling of fullness and subsequent food intake. *J. Am. Diet. Assoc.* **2006**, *101*, 767–773.
51. Lee, Y.P.; Mori, T.A.; Sipsas, S.; Barden, A.; Puddey, I.B.; Burke, V.; Hall, R.S.; Hodgson, J.M. Lupin-enriched bread increases satiety and reduces energy intake acutely. *Am. J. Clin. Nutr.* **2006**, *84*, 975–980.
52. Kristensen, M.; Jensen, M.G.; Riboldi, G.; Petronio, M.; Bügel, S.; Toubro, S.; Tetens, I.; Astrup, A. Wholegrain *versus* refined wheat bread and pasta. Effect on postprandial glycemia, appetite, and subsequent *ad libitum* energy intake in young healthy adults. *Appetite* **2010**, *54*, 163–169.
53. Isaksson, H.; Rakha, A.; Andersson, R.; Fredriksson, H.; Olsson, J.; Aman, P. Rye kernel breakfast increases satiety in the afternoon—An effect of food structure. *Nutr. J.* **2011**, *11*, 10–31.
54. Forsberg, T.; Åman, P.; Landberg, R. Effects of whole grain rye crisp bread for breakfast on appetite and energy intake in a subsequent meal: Two randomised controlled trials with different amounts of test foods and breakfast energy content. *Nutr. J.* **2014**, *25*, 13–26.
55. Johnson, S.K.; Thomas, S.J.; Hall, R.S. Palatability and glucose, insulin and satiety responses of chickpea flour and extruded chickpea flour bread eaten as part of a breakfast. *Eur. J. Clin. Nutr.* **2005**, *59*, 169–176.
56. Bodinham, C.L.; Hitchen, K.L.; Youngman, P.J.; Frost, G.S.; Robertson, M.D. Short-term effects of whole-grain wheat on appetite and food intake in healthy adults: A pilot study. *Br. J. Nutr.* **2011**, *106*, 327–330.
57. Breen, C.; Ryan, M.; Gibney, M.J.; Corrigan, M.; O’Shea, D. Glycemic, insulinemic, and appetite responses of patients with type 2 diabetes to commonly consumed breads. *Diabetes Educ.* **2013**, *39*, 376–386.
58. Encuesta Nacional de Ingesta Dietética Española (ENIDE) 2011. Agencia Española de Consumo, Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN). Available online: http://aesan.msssi.gob.es/AESAN/docs/docs/notas_prensa/Presentacion_ENIDE.pdf (accessed on 27 January 2015).
59. Sørensen, L.B.; Møller, P.; Flint, A.; Martens, M.; Raben, A. Effect of sensory perception of foods on appetite and food intake: A review of studies on humans. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* **2003**, *27*, 1152–1166.
60. Leeman, M.; Ostman, E.; Björck, I. Glycaemic and satiating properties of potato products. *Eur. J. Clin. Nutr.* **2008**, *62*, 87–95.
61. Clegg, M.E.; Ranawana, V.; Shafat, A.; Henry, C.J. Soups increase satiety through delayed gastric emptying yet increased glycaemic response. *Eur. J. Clin. Nutr.* **2013**, *67*, 8–11.
62. Holt, S.; Brand, J.; Soveny, C.; Hansky, J. Relationship of satiety to postprandial glycaemic, insulin and cholecystokinin responses. *Appetite* **1992**, *18*, 129–141.

63. Gibbons, C.; Caudwell, P.; Finlayson, G.; Webb, D.L.; Hellström, P.M.; Näslund, E.; Blundell, J.E. Comparison of postprandial profiles of ghrelin, active GLP-1, and total PYY to meals varying in fat and carbohydrate and their association with hunger and the phases of satiety. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2013**, *98*, 847–855.

© 2015 by the authors; licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

ANEXO III. GONZALEZ-ANTON C, LOPEZ-MILLAN B, RICO MC, SANCHEZ-RODRIGUEZ E, RUIZ-LOPEZ MD, GIL A, MESA MD. AN ENRICHED, CEREAL-BASED BREAD AFFECTS APPETITE RATINGS AND GLYCEMIC, INSULINEMIC, AND GASTROINTESTINAL HORMONE RESPONSES IN HEALTHY ADULTS IN A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL. J NUTR. 2015B;145:231–238.

The Journal of Nutrition
Nutrient Physiology, Metabolism, and Nutrient-Nutrient Interactions



An Enriched, Cereal-Based Bread Affects Appetite Ratings and Glycemic, Insulinemic, and Gastrointestinal Hormone Responses in Healthy Adults in a Randomized, Controlled Trial^{1,2}

Carolina Gonzalez-Anton,^{3,6} Belen Lopez-Millan,^{4,6} Maria C Rico,^{3,6} Estefania Sanchez-Rodriguez,^{3,6} Maria D Ruiz-Lopez,^{5,7} Angel Gil,^{3,8*} and Maria D Mesa^{3,6,8}

Departments of ³Biochemistry and Molecular Biology II, ⁴Physiology, and ⁵Nutrition and Food Sciences, Jose Mataix Institute of Nutrition and Food Technology, University of Granada, Granada, Spain

Abstract

Background: Bread can contribute to the regulation of appetite.

Objective: The objective of this study was to investigate the appetite ratings and postprandial glucose, insulin, and gastrointestinal hormone responses related to hunger and satiety after the intake of a cereal-based bread.

Methods: A randomized, controlled crossover trial was conducted in 30 healthy adults (17 men and 13 women) aged 19–32 y with body mass index of 19.2–28.5. Each volunteer consumed the cereal-based bread and the control bread 2 times, with a 1-wk wash-out period, over a total of 4 sessions. The cereal-based bread contained a variety of cereal flours (wheat, oat, and spelt) and consisted of 22% dried fruits (figs, apricots, raisins, and prunes). It was also enriched with both fiber (7% from wheat cross-linked maltodextrins and pea) and protein (10–11% from wheat gluten and hydrolyzed wheat proteins). The control bread consisted of white bread with margarine and jam to control for energy density, fat, and sugar content. We measured appetite ratings using standardized visual analogue scales and glucose, insulin, and gastrointestinal hormone responses over a postprandial time of 4 h after the ingestion of each bread. Linear mixed-effects models were used to compare the areas under the curve (AUCs) for different variables.

Results: Consuming the cereal-based bread decreased prospective consumption more than consumption of the control bread (-5.3 ± 0.6 m · min and -4.4 ± 0.6 m · min, respectively; $P = 0.02$) and increased satiety more (6.2 ± 0.7 m · min and 5.2 ± 0.6 m · min, respectively; $P = 0.04$), although subsequent ad libitum energy intake 4 h later did not differ. Postprandial blood glucose, insulin, ghrelin, glucagon-like peptide 1 and gastric inhibitory polypeptide AUCs were lower after the ingestion of the cereal-based bread, whereas the pancreatic polypeptide AUC was higher than with the control bread ($P < 0.05$).

Conclusions: Consumption of the cereal-based bread contributed to appetite control by reducing hunger and enhancing satiety. In addition, consumption of this bread improved glycemic, insulinemic, and gastrointestinal hormone responses in healthy adults. This trial was registered at clinicaltrials.gov as NCT02090049. *J Nutr* 2015;145:231–8.

Keywords: appetite, bread, dietary fiber, gastrointestinal hormones, glycemia, insulinemia, satiety

Introduction

The condition of being overweight or obese represents one of the most important public health issues worldwide; excess body weight is currently the sixth most important risk factor

contributing to the overall burden of disease (1). It is well known that obesity is a risk factor for metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus, and cardiovascular disease (2); therefore, there is a great need to find preventive strategies for reducing weight gain and, thus, the incidence of metabolic diseases. The regulation of appetite is a vital component of general physical and psychological health. Food itself plays a role in maintaining energy balance, providing pleasure and sensory satisfaction. The “not eating breakfast” issue is a worldwide phenomenon because of a lack of time in the morning; therefore, an increasing number of people are looking for a practical breakfast solution that is quick and easy. The food industry can offer foods that match the

¹ This study was supported by Puratos (University of Granada Fundacion General Empresa contract no. 3725). Puratos was not involved in the study design and did not influence the interpretation of the results.

² Author disclosures: C Gonzalez-Anton, B Lopez-Millan, MC Rico, E Sanchez-Rodriguez, MD Ruiz-Lopez, A Gil, and MD Mesa, no conflicts of interest.

⁶ Present address: Biomedical Research Center, University of Granada, Granada, Spain.

⁷ Present address: Department of Nutrition and Food Sciences, Faculty of Pharmacy, University of Granada Cartuja Campus, Granada, Spain.

⁸ These authors contributed equally to this study.

* To whom correspondence should be addressed. E-mail: agil@ugr.es.

© 2015 American Society for Nutrition.

Manuscript received July 15, 2014. Initial review completed September 1, 2014. Revision accepted November 20, 2014.

First published online December 10, 2014; doi:10.3945/jn.114.200386.

population's current needs, providing balanced and convenient breakfast products that 1) help consumers improve their appetite control to avoid weight gain, and 2) allow better nutrient intake. The European Food Safety Authority recently provided a guidance document with scientific requirements for health claims related to appetite ratings and blood glucose concentrations (3).

Postprandial glycemia, insulin secretion, and hormones released by the gastrointestinal tract before or during nutrient ingestion play key roles in maintaining appetite regulation. These hormones include the orexigenic ghrelin and the anorexigenic and metabolic hormones glucagon-like peptide 1 (GLP-1)⁹, oxyntomodulin, peptide YY (PYY), pancreatic polypeptide (PP), and cholecystokinin (4, 5). In addition, GLP-1 and gastric inhibitory polypeptide (GIP) are involved in the regulation of insulin secretion (6). For these reasons, these hormones have been investigated for the treatment of obesity.

High fiber intake has been associated with a lower BMI (7–9), as well as a lower risk of the progression of type 2 diabetes mellitus, cardiovascular diseases, and metabolic syndrome (10, 11). In recent years, dietary fiber has been recognized as playing a potential role in appetite regulation (12); however, the food matrix may modulate the effect of each individual ingredient. The effect of bread intake and the type of bread components responsible for the modulation of food intake are poorly understood (13). The aims of this study were to 1) evaluate the appetite ratings of a cereal-based bread with a high content of fiber and protein and 2) determine its capacity to modulate postprandial glucose, insulin, and the plasma concentrations of a subset of gastrointestinal hormones involved in appetite control and insulin secretion in healthy adults.

Methods

Study design. A prospective randomized, controlled crossover single-blind study was employed to evaluate a new ready-to-eat cereal-based bread provided as a breakfast, "Puravita Breakfast," compared with a control bread plus margarine and jam to adjust for energy, fats, and sugars. The experimental bread was a cereal-based bread containing a well-balanced variety of cereal flours (wheat, oat, and spelt) and 22% dried fruits (figs, apricots, raisins, and prunes), and enriched with fiber (7% added fiber consisting of wheat cross-linked maltodextrins and pea fiber, resulting in 6.0% soluble and 4.1% insoluble fiber) and protein (10–11% added from wheat gluten and hydrolyzed wheat proteins), with no added sugar. This bread was manufactured by Puratos. Because we aimed to measure the satiety effect linked to the substitution of carbohydrates (starch) with fiber and protein, we matched the composition of the control bread with fat and sugar. To control for energy density, fat, and sugar levels, the control bread consisted of commercially available sliced white bread (made with wheat flour, water, yeast, sugar, dextrose, salt, and dough conditioners; 85 g) to which jam (made with 16% strawberries, 16% cherries, 9% raspberries, and 9% red currants; 10 g) and margarine (made with rapeseed, palm, sunflower, and soy oils; 2 g) were added. The nutritional composition of each bread is specified in Table 1. Each morning, the 2 types of breads were thawed at room temperature, and the margarine and jam were weighed and prepared exclusively for the control bread.

Subject selection and allocation. A diagram based on the Consolidated Standards Of Reporting Trials for the selection, allocation, and crossover random assignment of the participants who were involved in the study is shown in Figure 1. A total of 55 healthy participants (aged 18–35 y) were initially selected in October 2012 from a group of students

⁹ Abbreviations used: GIP, gastric inhibitory polypeptide; GLP-1, glucagon-like peptide 1; LMM, linear mixed-effect model; PP, pancreatic polypeptide; PYY, peptide YY; TFEQ, Three-Factor Eating Questionnaire; VAS, visual analogue scale.

TABLE 1 Composition of the 2 breads¹

	Cereal-based bread ² 1 serving	Control bread ³ 1 serving
Energy, kcal (kJ)	257 (1080)	251 (1049)
Protein, g	13.0	7.3
Total carbohydrate, g	37.8	46.9
Sugars, g	8.8	8.7
Total fat, g	3.7	3.8
Saturated fat, g	1.7	0.8
Fiber, g	10.2	2.7
Sodium, g	0.3	0.4

¹ One serving of bread (100 g for cereal-based bread; 97 g for control bread) was consumed every day of the intervention.

² Consisted of a well-balanced variety of cereal flours (wheat, oat, and spelt) and 22% dried fruits (figs, apricots, raisins, and prunes), and was enriched with fiber (7% added fiber consisting of wheat cross-linked maltodextrins and pea fiber, with 6.0% soluble and 4.1% insoluble fiber) and protein (10–11% added from wheat gluten and hydrolyzed wheat proteins), with no added sugar.

³ Consisted of 85 g commercially available sliced white bread with 10 g jam and 2 g margarine to adjust for energy density, fat, and sugar levels.

pursuing a degree in human nutrition and dietetics at the University of Granada. To avoid the risk of reaching false conclusions, psychometric validations of food restrictions were determined for all of the participants using the revised version of the Three-Factor Eating Questionnaire (TFEQ) (14). The 21-item TFEQ is a composite score with a scale that measures 3 domains of eating behavior: cognitive restraint, uncontrolled eating, and emotional eating. This measure has been reported to be a useful tool for characterizing these 3 domains, showing robust factor structure and good reliability (14). Subjects with TFEQ scores lower than 2.46 were selected ($n = 33$). These participants were randomly allocated to 1 of the 6 following sequences of control (A) and cereal-based bread consumption (B): AABB, ABAB, ABBA, BBAA, BAAB, and BABA. A simple random procedure with equal probability of being assigned to each sequence was used to allocate participants to sequence of treatment. The study was performed on 2 different days for each bread, control and cereal-based (4 test days for each subject), separated

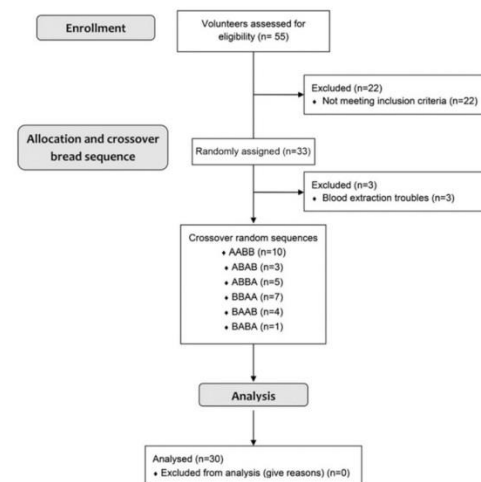


FIGURE 1 Consolidated Standards of Reporting Trials–based flow diagram of the recruitment, enrollment, and random assignment processes.

by at least 1 wk (wash-out period). Group allocation was not masked. The analysts were blinded to the analyses.

Three participants were excluded because of severe difficulties with blood extraction. Thirty healthy adults (17 men and 13 women) ranging in age from 19 to 32 y (mean age 25 ± 1), with BMIs ranging from 19.2 to 28.5 (mean BMI 23.3 ± 0.5 —normal to moderately overweight) participated in and completed this study. A complete clinical history of each subject was taken, including demographic data (age, sex, origin, and family history), background of disease, and current use of any drugs.

Study performance. This study was carried out according to European Food Safety Authority requirements (15). The participants were instructed to refrain from alcohol and from performing difficult physical activities 48 h before each test day. The evening before the test day, the participants consumed a standardized dinner consisting of pizza and pineapple juice (800 kcal; protein 18% of energy, fat 22% of energy, and carbohydrate 60% of energy). The participants were instructed to not eat or drink anything other than a half liter of water after the dinner.

On the morning of the test days, the participants traveled to the José Mataix Institute of Nutrition and Food Technology at the University of Granada in Spain by car, bus, or slowly walking, arriving at 8 a.m. On day 1 of the intervention and after 20 min of resting, anthropometric measurements (weight, height, and waist circumference) were measured. On each day of the study, a fasting blood sample was collected and appetite was assessed with a visual analogue scale (VAS), as described below (15).

The participants were instructed to consume either the cereal-based bread or the control white bread plus jam and margarine (to control for energy and fat intake) within 10 min, according to their randomly assigned sequence. The participants were allowed to drink only 150 mL of water with the breads. The participants immediately completed 2 VASs, one on breakfast palatability and another on appetite ratings; this VAS was repeated every 30 min until 4 h had passed.

The participants were not allowed to eat or drink anything else during the 4 h of the intervention. They were allowed to read, study, talk, or listen to quiet music, but they were not allowed to sleep. After the final blood extraction (4 h), participants consumed an ad libitum lunch consisting of a standardized Bolognese spaghetti (protein 17% of energy, fat 34% of energy, and carbohydrate 49% of energy) and water (300 mL). The participants were instructed to eat until comfortably satisfied. Food intake was registered by differences in spaghetti weight before and after lunch, and the energy intake was subsequently calculated. After the ad libitum lunch, the participants completed 2 VASs, one on meal palatability and another on appetite. The participants completed a 48-h dietary survey diary, including their food intake the day before and the day of the intervention. This study was conducted according to the guidelines set by the Declaration of Helsinki and was approved by the Ethics Committee of the University of Granada. All of the participants gave written, informed consent to participate in the study. This trial was registered at clinicaltrials.gov as NCT02090049.

Appetite profile determination. The primary outcome of the present study was the appetite profile as assessed using the VAS ratings of hunger, fullness, desire to eat, and prospective food consumption. These measures were obtained using a 100-mm scale ranging from 0 (“not at all”) to 100 (“extremely”) (16). This questionnaire was completed before consumption of the bread and every 30 min over the 240 min after intake of the bread. A validated composite appetite score was calculated using the following equation: Composite appetite score = [satiety + fullness + (100 – prospective food consumption) + (100 – hunger)]/4 (16). Additionally, information regarding the appearance and palatability of the breads and lunches was recorded.

Blood sampling. Blood was collected before the intake of the products (time 0) and immediately after regular intervals the ingestion of the bread, i.e., at 15, 30, 45, 60, 90, 120, 180, and 240 min. This procedure was repeated in duplicate for each product.

Analytic methods. As secondary outcomes, we measured plasma glucose, insulin, and gastrointestinal hormone concentrations. Whole blood was added to Pefabloc SC (AEBF) (Roche Diagnostics) and

TABLE 2 Baseline demographic, anthropometric, and plasma clinical characteristics of the healthy adult volunteers¹

Characteristic	Value
Gender, M/F	17/13
Age, y	25 ± 1
BMI, kg/m ²	23.3 ± 0.5
Total water, kg	37.8 ± 1.3
Bone mass, kg	2.7 ± 0.1
Basal metabolism, kcal/d	1630 ± 50
Bioimpedance, ² ohms	543 ± 11
Glucose, mmol/L	5.3 ± 0.1
Insulin, mIU/L	6.0 ± 0.6
TGs, mmol/L	0.8 ± 0.1
Total cholesterol, mmol/L	3.5 ± 0.1
HDL cholesterol, mmol/L	1.5 ± 0.1
LDL cholesterol, mmol/L	1.7 ± 0.1
NEFA, mmol/L	0.4 ± 0.0

¹ Values are means ± SEMs unless otherwise indicated, $n = 30$. NEFA, nonesterified fatty acid.

² Bioimpedance analysis was used to estimate body composition.

dipeptidyl-dipeptidase IV inhibitor (Millipore Iberica) for the determination of gut hormone plasma concentrations. Plasma glucose concentrations were spectrophotometrically determined using standardized commercial kits (Spinreact). Insulin, ghrelin, GIP, GLP-1, PP, and PYY concentrations were determined using a MILLIplex kit. A Luminex 200 System built on xMAP technology with the Human Gut Hormone Panel (Millipore Iberica) was used for these analyses. Cholecystokinin concentrations were determined using an enzyme immunoassay kit (Ref. EKE-069-04, Phoenix Europe GmbH).

The AUCs of postprandial VAS, glucose, insulin, and gastrointestinal hormone time courses were calculated with the use of a trapezoidal method with R statistical software (17).

Statistics. The minimum sample size to detect a significant effect from the bread, based on a crossover study, was estimated to be 30 participants per group, with a type I error $\alpha = 0.05$, a type II error $\beta = 0.1$ (power 90%), and a potential drop-out rate.

Values are presented as means ± SEMs. Before any statistical analyses, all variables were checked for normality using the Shapiro-Wilk test.

TABLE 3 Dietary intake and VAS scores after intake of the cereal-based bread and control bread, expressed as the AUC of postprandial curves, in healthy adult volunteers¹

	Cereal-based bread	Control bread
Intake 24 h before, ² kcal	2540 ± 110	2460 ± 90
Lunch eaten, ³ kcal	1000 ± 50	1020 ± 60
Intake 24 h after, ⁴ kcal	2180 ± 120	2260 ± 120
Hunger AUC, m · min	-5.9 ± 0.7	-4.7 ± 0.6
Satiety AUC, m · min	6.8 ± 0.8	5.9 ± 0.7
Fullness AUC, m · min	1.0 ± 0.1	6.5 ± 0.7
PC AUC, m · min	-5.3 ± 0.6*	-4.4 ± 0.6
CAS AUC, m · min	6.2 ± 0.7*	5.2 ± 0.6

¹ Values are means ± SEMs, $n = 30$. Each volunteer consumed the cereal-based bread and the control bread 2 times. The AUC was calculated for postprandial time course 4-h curves. A negative value indicates a postprandial decrease (negative response). The LMM was applied to individual measurements from participants to calculate P -values. *Different from control, $P < 0.05$. CAS, composite appetite score; LMM, linear mixed-effects model; PC, prospective consumption; VAS, visual analogue scale.

² Dietary intake 24 h before the day of the intervention.

³ Ad libitum intake 4 h after the intervention.

⁴ Dietary intake 24 h after the intervention.

TABLE 4 Correlations between appetite scores 240 min after consumption of the cereal-based or control breads and ad libitum energy intake¹

	Global	Cereal-based bread	Control bread
Hunger	0.45 [‡]	0.30 [‡]	0.14 [†]
Satiety	-0.44 [‡]	0.30 [‡]	0.13 [†]
Fullness	-0.39 [‡]	0.19 [†]	0.13 [†]
PC	0.53 [‡]	0.30 [‡]	0.30 [†]
CAS	-0.48 [‡]	0.29 [‡]	0.18 [‡]

¹ Values of Pearson's *r* coefficient are indicated. The correlations were calculated using all of the data (global) and by bread type. There were relations between all appetizing scores immediately before the ad libitum lunch and hormone levels at the same time point. Each volunteer consumed the cereal-based bread and the control bread 2 times. The AUC was calculated for the postprandial time course 4-h curves. Symbols indicate significant correlations: [†]*P* < 0.01; [‡]*P* < 0.001. CAS, composite appetite score; PC, prospective consumption.

Homogeneity of the variances was estimated using Levene's test. Glucose did not meet the normality assumption; thus, log-transformed data were analyzed. To determine differences between treatments at each postprandial time point, a *t* test for dependent data (paired sample *t* test) was carried out to check the hypothesis of equal means between the 2 breads. The carryover effect was checked and found not to be significant (*P* ≥ 0.05; results not shown). A linear mixed-effects model (LMM) was used to compare AUCs calculated for both breads. This method analyzes repeated measures over time and considers the relation of responses within participants. The chosen fixed effects were treatment, age, gender, BMI, and the day of intervention (period effect); these effects were analyzed and eliminated if there were no significant changes (results not shown). The advantages of the LMM vs. the ANOVA for repeated measures in these types of studies have been reported elsewhere (18). The LMM provides a more precise estimation of covariances and does not require mathematical assumptions, unlike the ANOVA. The means of the 2 measures for each treatment were used to calculate descriptive statistics and perform paired *t* tests. However, *P*-values in the tables are from the adjusted LMMs, which were applied to individual measurements (*n* = 2/treatment) from the 30 participants. Within the LMMs, the factor treatment, time, and random effect for each participant takes into account the structure of the data. Thus, results adjusted by those models are more robust and reliable. The Pearson's correlation coefficient was used to test the associations between energy intake, appetite scores, and gastrointestinal hormones. *P* < 0.05 was considered significant. SPSS version 20 was used to perform the statistical analysis.

Results

Baseline subject characteristics. All of the participants completed the 4 test days according to the protocol. The BMI, body fat, total water, bone mass, basal metabolism, and body bioimpedance analysis, used to estimate body composition, were within normal ranges (19, 20). Similarly, plasma glucose,

insulin, TGs, total cholesterol, LDL and HDL cholesterol, and nonesterified fatty acid concentrations were normal (Table 2). No significant differences in weight or fasting concentrations for the measured variables were observed during the time of the study.

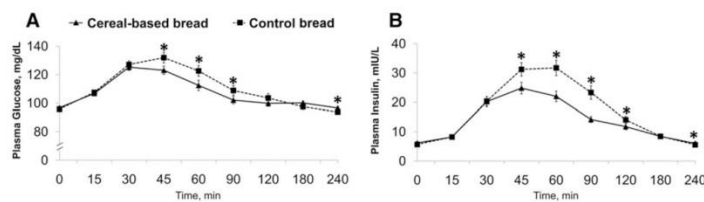
Appetite ratings. Ad libitum energy intake 4 h after ingestion of the breads, as well as AUCs of all of the variables used to determine the appetite ratings, are shown in Table 3. There were no differences in the amount of spaghetti eaten 4 h after the ingestion of the breads; however, the LMM indicated that the postprandial hunger decrease (negative AUC) tended to be greater after the intake of the cereal-based bread (*P* = 0.06), whereas the prospective consumption decrease (negative AUC) was higher (*P* = 0.02). In addition, the composite appetite score, a global measure of satiety, was higher after intake of the cereal-based bread (*P* = 0.04). No significant differences were observed in the AUC values of satiety and fullness after ingestion of the 2 types of breads (Table 3). At 240 min after consumption of the 2 breads, there were significant direct relations between the amount of lunch eaten, hunger, and prospective consumption; also at this time point, satiety and fullness both were inversely related to the composite appetite score (Table 4).

Glucose, insulin, and gastrointestinal hormone responses.

The time course for plasma glucose, insulin, and gastrointestinal hormone concentrations after the ingestion of either the cereal-based or the control bread is depicted in Figures 2 and 3. The AUCs for these variables are shown in Table 5. Volunteers who ingested the cereal-based bread had a lower postprandial glycemic and insulinemic response than those who ingested the isocaloric control bread (Figures 2A and 2B, respectively, and Table 5). The postprandial decrease in the secretion of ghrelin (AUC) was greater after ingestion of the control bread than after ingestion of the cereal-based bread, as determined by lower plasma concentrations from 30 to 120 min (Figure 3A and Table 5). GLP-1 plasma concentrations were lower 45 min after the intake of the cereal-based bread compared with control, but higher 240 min after consumption (Figure 3B). In addition, the GLP-1 AUC was significantly greater after ingestion of the control bread (Table 5). After ingestion of the cereal-based bread, the postprandial release of GIP was lower from 30 to 90 min compared with the control bread (Figure 3C), with a significantly lower AUC (Table 5). The PP AUC and PP plasma concentrations at 60, 90, and 120 min were significantly higher after consumption of the cereal-based bread (Figure 3D) (Table 5). Finally, PYY and cholecystokinin secretion did not differ after the ingestion of either bread (Table 5).

A smaller ad libitum lunch size was positively associated with a smaller variation in plasma ghrelin and a greater increase in GIP, PP, and cholecystokinin AUCs (Table 6). The postprandial

FIGURE 2 Postprandial time courses of glucose (A) and insulin (B) plasma concentrations after the intake of the cereal-based bread and the control bread in healthy adult volunteers. Each volunteer consumed the 2 different breads 2 times, and the mean of the 2 measures was used. Values are means ± SEMs, *n* = 30. A paired *t* test was carried out to determine differences between treatments at each postprandial time point. *Different from control, *P* < 0.05.



234 Gonzalez-Anton et al.

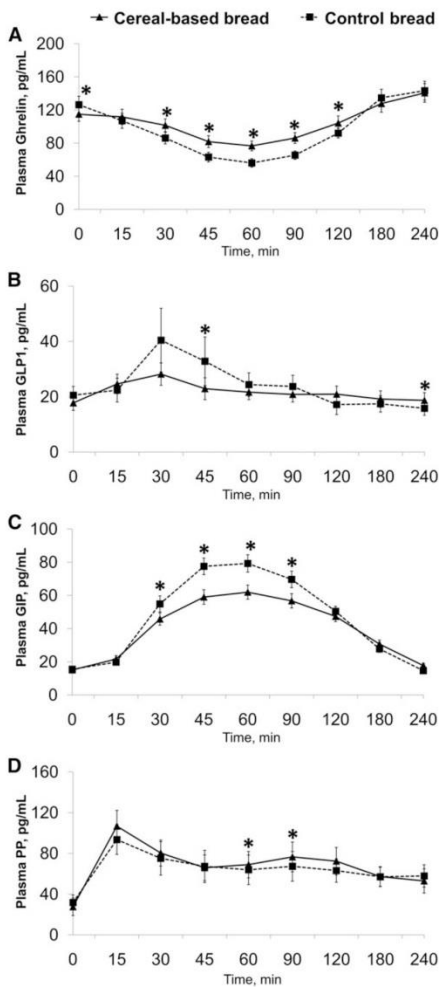


FIGURE 3 Postprandial time courses of ghrelin (A), GIP (B), GLP-1 (C), and PP (D) plasma concentrations after the intake of the cereal-based bread and the control bread in healthy adult volunteers. Each volunteer consumed the 2 breads 2 times, and the mean of the 2 measures was used. Values are means \pm SEMs, $n = 30$. A paired t test was carried out to determine differences between treatments at each postprandial time point. *Different from control, $P < 0.05$. GIP, gastric inhibitory polypeptide; GLP-1, glucagon-like peptide 1; PP, pancreatic polypeptide.

drop in GLP-1 and PYY were not associated with energy intake. In addition, there were relations between all appetite rating scores immediately before the ad libitum lunch and GIP, PP, PYY, and cholecystokinin AUCs (Table 6). Although the ghrelin AUC was not associated with appetite ratings immediately before the ad libitum lunch, we found that the ghrelin AUC correlated significantly with a global variation in appetite scores: directly with hunger AUC ($r = 0.25$, $P = 0.006$) and inversely with satiety AUC ($r = -0.22$, $P = 0.002$) and composite appetite score ($r = -0.19$, $P = 0.04$).

TABLE 5 Plasma glucose, insulin and gastrointestinal hormone concentrations in healthy adults after intake of the cereal-based and control breads expressed as the AUC of postprandial curves¹

	Cereal-based bread	Control bread
Glucose AUC, mg/dL · min	2.3 \pm 0.3**	3.1 \pm 0.4
Insulin AUC, mIU/L · min	1.5 \pm 0.1***	2.3 \pm 0.2
Ghrelin AUC, pg/mL · min	-4.1 \pm 0.6***	-7.9 \pm 0.9
GIP AUC, pg/mL · min	6.0 \pm 0.5**	6.9 \pm 0.5
GLP-1 AUC, pg/mL · min	1.0 \pm 0.3*	1.1 \pm 0.4
PP AUC, pg/mL · min	9.4 \pm 1.6**	7.7 \pm 1.8
PYY AUC, pg/mL · min	1.0 \pm 0.2	1.0 \pm 0.2
CCK AUC, μ g/L · min	4.9 \pm 0.8	4.3 \pm 0.9

¹ Values are means \pm SEs, $n = 30$. Each volunteer consumed the cereal-based bread and the control bread 2 times. The AUC was calculated for the postprandial time course 4-h curves. A negative value indicates a postprandial decrease (negative response). The LMM was applied to individual measurements from participants to calculate P values. Asterisks indicate different from control: * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$. CCK, cholecystokinin; GIP, gastric inhibitory polypeptide; GLP-1, glucagon-like peptide 1; LMM, linear mixed-effects model; PP, pancreatic polypeptide; PYY, peptide YY.

Discussion

The most relevant findings of the present study were that intake of the cereal-based bread decreased postprandial prospective consumption and increased satiety, measured as a composite appetite score, compared with the control bread. The cereal-based bread exerted a clear effect on physiologic mechanisms related to satiety as determined by changes in gastrointestinal hormone plasma concentrations. We demonstrated a clear relation between modifications of appetite scores and gastrointestinal hormones with the decrease in food intake. Furthermore, postprandial blood glucose and insulin concentrations were lower after ingestion of the cereal-based bread. These effects primarily can be explained not only by the higher fiber content in the cereal-based bread but also by the presence of added proteins. Many studies have described the satiating effect of dietary fiber (12, 21, 22) and different sources of proteins (23–26).

We observed a higher fullness and satiety score for the cereal-based bread; however, this effect was not accompanied by a significant reduction in food intake at the ad libitum lunch. This often occurs because food cannot be expected to act like a drug (27). Indeed, other authors have described that increased ratings of satiety and fullness were not accompanied by a decrease in subsequent energy intake (13, 28). These findings were likely because of other physiologic effects (13, 29), as well as psychological and environmental factors that influence food intake (15). In addition, different types of dietary fiber and other nutrients such as proteins present in the meal may have different influences on physiologic activities (13, 30). Although no reduction in ad libitum food intake was found, we observed a relation between all appetite scores and ad libitum energy intake that support the satiating effect of the cereal-based bread. In the context of a food matrix, functional ingredient activities may be modulated by other components.

Several mechanisms have been suggested for how dietary fiber aids in weight management, such as promoting satiety, decreasing the absorption of macronutrients, and altering the secretion of gut hormones (29, 30). Indeed, dietary fiber reduces the energy density of foods because it is not absorbed in the small intestine. Fiber also slows the absorption of carbohydrates by increasing digestion viscosity, delaying gastric emptying, and/or shortening transit time through the small intestine (12, 31). In

TABLE 6 Correlations between appetite scores at 240 min after intake of the cereal-based and control breads, as well as ad libitum energy intake, with gastrointestinal hormone AUCs obtained from all of the data¹

	Ghrelin	GLP-1	GIP	PP	PYY	CCK
Energy intake	-0.21 [§]	0.27	-0.54 [‡]	-0.34 [†]	-0.02	-0.36 [†]
Hunger	-0.12	-0.16	-0.27 [†]	-0.37 [‡]	-0.24 [†]	-0.19 [§]
Satiety	0.015	0.013	0.28 [†]	0.38 [‡]	0.28 [§]	0.27 [§]
Fullness	0.08	0.07	0.16 [†]	0.28 [†]	0.26 [§]	0.20 [§]
PC	-0.10	-0.12	-0.38 [‡]	-0.4 [‡]	-0.27 [†]	-0.24 [§]
CAS	0.12	0.10	0.29 [†]	0.38 [‡]	0.28 [§]	0.24

¹ Values of Pearson's *r* coefficient for global correlations calculated from all of the data (not by group). There were relations between all of the appetite rating scores immediately before the ad libitum lunch and hormone AUCs. Each volunteer consumed the cereal-based bread and the control bread 2 times. The AUC was calculated for the postprandial time course 4-h curves. Symbols indicate that correlations are significant: [§]*P* < 0.05; [†]*P* < 0.01; [‡]*P* < 0.001. CAS, composite appetite score; CCK, cholecystokinin; GIP, gastric inhibitory polypeptide; GLP-1, glucagon-like peptide 1; PC, prospective consumption; PP, pancreatic polypeptide; PYY, peptide YY.

addition, protein has the highest satiating effect, which may be related to the altered production of appetite-regulating gastrointestinal peptides, such as the orexigenic ghrelin and anorexigenic GLP-1, PYY, and cholecystokinin (31–33). All of these effects seem to be dependent on the amount and chemical composition of dietary fiber and proteins (34, 35). In fact, dietary fiber exhibits a variety of *in vivo* responses that are most likely related to the significant variability in their chemical and physical attributes (12, 36, 37).

The effects of dietary fiber and proteins on ghrelin (34, 35, 38), GLP-1 (32, 34, 35, 39, 40), GIP (40), PP (41–43), and PYY (33, 35, 36, 44) secretions are unclear and depend on the amount and type of fiber and proteins. However, some authors have observed that amount of dietary protein does not affect ghrelin secretion (32). Our cereal-based bread provided 10 g of fiber and 13 g of protein, which may be responsible for the lower postprandial decline in plasma ghrelin response. Fiber-enriched breads have been reported to reduce GIP secretion compared with control white bread (35). In the present study, the main fiber component was cross-linked maltodextrins (type IV resistant starch), which is a special type of soluble fiber. In agreement with our results, Raben et al. (40) found that resistant starch resulted in lower GIP and GLP-1 responses, and a relation was described between hunger and GIP.

PP delays gastric emptying and reduces appetite ratings (43, 45), influencing the feeling of decreased hunger observed after bread consumption. This fact is confirmed by the relations found between PP and ad libitum lunch intake and appetite scores. PYY concentrations rise postprandially in proportion to the amount of dietary proteins (32, 44) and were reported to be decreased by dietary fiber (36). In agreement with Karhunen et al. (35), we did not observe differences in the postprandial PYY response; however, the relation between PYY concentrations and ad libitum lunch intake found in our study agree with the described anorexigenic effect of this peptide (33). Moreover, cholecystokinin promotes fat and protein digestion and plays a role in appetite regulation (5), results that are in agreement with our findings showing that cholecystokinin postprandial release was correlated to the ad libitum lunch eaten and all appetite scores. Although there is convincing support for the role of cholecystokinin in mediating postprandial satiety (31), we did not observe differences between the breads with respect to this

metric. Because fat is the main inductor of cholecystokinin release, it is likely that this null effect is due to the equally low fat content in both of the breads (~14% of energy).

The present study indicates that ingestion of the cereal-based bread was able to diminish the postprandial increase of blood glucose and insulin compared with ingestion of the control bread. In addition, dietary proteins have an insulinotropic effect (46) lower than glucose and other bioavailable carbohydrates, and intake of soluble dietary fiber has been negatively correlated with postprandial glucose and insulin responses (34, 47–49). These effects may be related to the increased viscosity of the meal bolus in the stomach, reducing the mixing of the food with digestive enzymes and gastric emptying. These effects would delay the digestion of starch (50) and, therefore, the absorption of glucose (48). However, the decrease in incretin, GIP, and GLP-1 concentrations found in the present study may also explain the decrease in insulin release. Therefore, a direct effect of fiber and protein on gastric emptying and an indirect effect due to gastrointestinal peptides possibly influence glycemia and insulin secretion.

There is an apparent paradox in the present study in that consumption of the cereal-based bread led to increased satiety but to a lower release of GLP-1, which would be expected to show higher concentrations. It is difficult to explain the satiety effects exclusively through individual hormone effects because satiety is a complex process with many components that interact in a complementary manner (15). In addition, Gibbons et al. (27), proposed that there is neither a unique satiety hormone nor any unique profile of hormones. Consequently, identifying a specific role for each hormone may be an untenable goal.

Our breads, however, accounted for only 10% of total daily energy requirements. We preferred to administer only the cereal-based bread so that the satiating effect could not be modified or mitigated by other breakfast foods. Taking all of the results together, we have demonstrated that the cereal-based bread modified appetite ratings and gastrointestinal hormones, regulating energy intake. However, there are other factors involved in the control of food intake, such as psychological and environmental effects, that we cannot measure. In addition, energy regulation is based on learning mechanisms and repetition. For these reasons, it would be interesting to conduct a sustained intervention to evaluate the chronic effect of the cereal-based bread.

In conclusion, the consumption of a cereal-based bread enriched in fiber and proteins contributes to appetite control by reducing hunger, enhancing feelings of satiety, and improving glycemia, insulinemia, and gastrointestinal hormone responses. These widely considered healthy effects may be beneficial for the prevention and treatment of metabolic diseases. Further exploration of these results will be useful in improving our knowledge of how different fiber- and protein-enriched foods, specifically breads, may influence appetite ratings and release of gastrointestinal hormones.

Acknowledgments

We are grateful for the support of Virginia Zuñiga Ariza, who was the nurse responsible for blood sampling; Laura Campaña Martín and Victoria Martín Laguna, who were involved in sample collection and preparation and some biochemical analyses; Llenalia García Fernández, who supervised the statistical analysis; and Cruz Erika García, who assisted with the statistical analysis. AG and MDM designed the research and had primary responsibility for the final content; BL-M conducted the research and was the coordinator of volunteers, generated the random

allocation sequence for the human-intervention study, and assigned participants to interventions; MDR-L was responsible for the enrollment, initial evaluation, and selection of participants; CG-A was involved in the selection of volunteers and in some biochemical and data analyses; MCR carried out the Luminex analysis; ES-R performed the statistical analysis; MDM supervised the research; and CG-A, AG, and MDM wrote the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

References

- Haslam DW, James WP. Obesity. *Lancet* 2005;366:1197-209.
- Papakonstantinou E, Lambadiari V, Dimitriadis G, Zampelas A. Metabolic syndrome and cardiometabolic risk factors. *Curr Vasc Pharmacol* 2013;11:858-79.
- European Food Safety Authority (EFSA) Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Draft Opinion on the scientific requirements for health claims related to appetite ratings, weight management, and blood glucose concentrations. Question No EFSA-Q-2011-00307. Supporting Publications 2012;254.
- Martínez-Rodríguez R, Gil A. Nutrient-mediated modulation of incretin gene expression: a systematic review. *Nutr Hosp* 2012;27:46-53.
- Hussain SS, Bloom SR. The regulation of food intake by the gut-brain axis: implications for obesity. *Int J Obes (Lond)* 2013;37:625-33.
- Yabe D, Seino Y. Incretin actions beyond the pancreas: lessons from knockout mice. *Curr Opin Pharmacol* 2013;13:946-53.
- Good CK, Holschuh N, Albertson AM, Eldridge AL. Whole grain consumption and body mass index in adult women: An analysis of NHANES 1999-2000 and the USDA Pyramid Servings Database. *J Am Coll Nutr* 2008;27:80-7.
- O'Neil CE, Zanoev M, Cho SS, Nicklas TA. Whole grain and fiber consumption are associated with lower body weight measures in US adults: National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2004. *Nutr Res* 2010;30:815-22.
- Giacco R, Della Pepa GLuongo D, Riccardi G. Whole grain intake in relation to body weight: From epidemiological evidence to clinical trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2011;21:901-8.
- de la Iglesia R, Lopez-Legarrea P, Abete I, Bondia-Pons I, Navas-Carretero S, Forga L, Martínez JA, Zulet MA. A new dietary strategy for long-term treatment of the metabolic syndrome is compared with the American Heart Association (AHA) guidelines: the METabolic Syndrome Reduction in Navarra (RESMENA) project. *Br J Nutr* 2014;111:643-52.
- Threapleton DE, Greenwood DC, Evans CE, Cleghorn CL, Nykjaer C, Woodhead C, Cade JE, Gale CR, Burley VJ. Dietary fibre intake and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2013;347:f6879.
- Kristensen M, Jensen MG. Dietary fibres in the regulation of appetite and food intake. Importance of viscosity. *Appetite* 2011;56:65-70.
- Keogh J, Atkinson F, Eisenhauer B, Inamdar A, Brand-Miller J. Food intake, postprandial glucose, insulin and subjective satiety responses to three different bread-based test meals. *Appetite* 2011;57:707-10.
- Cappelleri JC, Bushmakin AG, Gerber RA, Leidy NK, Sexton CC, Lowe MR, Karlsson J. Psychometric analysis of the Three-Factor Eating Questionnaire-R21: results from a large diverse sample of obese and non-obese participants. *Int J Obes (Lond)* 2009;33:611-20.
- Blundell J, de Graaf C, Hulshof T, Jebb S, Livingstone B, Lluch A, Mela D, Salah S, Schuring E, van der Knaap H, et al. Appetite control: methodological aspects of the evaluation of foods. *Obes Rev* 2010;11:251-70.
- Flint A, Raben A, Blundell JE, Astrup A. Reproducibility, power and validity of visual analogue scales in assessment of appetite sensations in single test meal studies. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24:38-48.
- The R project statistical computing [cited 2014 Aug 9]. Available from: <http://www.r-project.org/>.
- West BT, Welch KB, Galecki AT. Linear Mixed Models. A practical guide using statistical software. Chapman & Hall/CRC, 2007.
- World Health Organization Global Database on Body Mass Index. BMI classification [cited 2014 Aug 9]. Available from: http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html.
- Gallagher D, Heymsfield SB, Heo M, Jebb SA, Murgatroyd PR, Sakamoto Y. Healthy percentage body fat ranges: an approach for developing guidelines based on body mass index. *Am J Clin Nutr* 2000;72:694-701.
- Guérin-Deremaux L, Pochat M, Reifer C, Wils D, Cho S, Miller LE. The soluble fiber NUTRIOSE induces a dose-dependent beneficial impact on satiety over time in humans. *Nutr Res* 2011;31:665-72.
- Isaksson H, Tillander I, Andersson R, Olsson J, Fredriksson H, Webb DL, Aman P. Whole grain rye breakfast - sustained satiety during three weeks of regular consumption. *Physiol Behav* 2012;105:877-84.
- Lang V, Bellisle F, Oppert JM, Craplet C, Bornet FR, Slama G, Guy-Grand B. Satiating effect of proteins in healthy subjects: a comparison of egg albumin, casein, gelatin, soy protein, pea protein, and wheat gluten. *Am J Clin Nutr* 1998;67:1197-204.
- Diepvens K, Haberer D, Westerterp-Plantenga M. Different proteins and biopeptides differently affect satiety and anorexigenic/orexigenic hormones in healthy humans. *Int J Obes (Lond)* 2008;32:510-8.
- Abou-Samra R, Keersmaekers L, Brienza D, Mukherjee R, Macé K. Effect of different protein sources on satiety and short-term satiety when consumed as a starter. *Nutr J* 2011;10:139-48.
- Lorenzen J, Frederiksen J, Hoppe C, Hvid R, Astrup A. The effect of milk proteins on appetite regulation and diet-induced thermogenesis. *Eur J Clin Nutr* 2012;66:622-7.
- Gibbons C, Caudwell P, Finlayson G, Webb DL, Hellström PM, Näslund E, Blundell JE. Comparison of postprandial profiles of ghrelin, active GLP-1, and total PYY to meals varying in fat and carbohydrate and their association with hunger and the phases of satiety. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:E847-55.
- Kristensen M, Jensen MG, Riboldi G, Petronio M, Bügel S, Toubro S, Tetens I, Astrup A. Wholegrain vs. refined wheat bread and pasta. Effect on postprandial glycemia, appetite, and subsequent ad libitum energy intake in young healthy adults. *Appetite* 2010;54:163-9.
- Slavin JL. Dietary fibre and body weight. *Nutrition* 2005;21:411-8.
- Gray J. Dietary fibre. Definition, analysis, physiology & health. International Life Sciences Institute. ILSI Europe Concise Monograph Series. 2006 [cited 2014 Aug 9]. Available from: http://www.ilsio.org/Europe/Publications/C2006Diet_FibEng.pdf
- Bowen J, Noakes M, Trenergy C, Clifton PM. Energy intake, ghrelin, and cholecystokinin after different carbohydrate and protein preloads in overweight men. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1477-83.
- Lejeune MP, Westerterp KR, Adam TC, Luscombe-Marsh ND, Westerterp-Plantenga MS. Ghrelin and glucagon-like peptide 1 concentrations, 24-h satiety, and energy and substrate metabolism during a high-protein diet and measured in a respiration chamber. *Am J Clin Nutr* 2006;83:89-94.
- Batterham RL, Heffron H, Kapoor S, Chivers JE, Chandarana K, Herzog H, Le Roux CW, Thomas EL, Bell JD, Withers DJ. Critical role for peptide YY in protein-mediated satiety and body-weight regulation. *Cell Metab* 2006;4:223-33.
- Hartvigsen ML, Gregersen S, Lærke HN, Holst JJ, Bach Knudsen KE, Hermansen K. Effects of concentrated arabinosyran and beta-glucan compared with refined wheat and whole grain rye on glucose and appetite in subjects with the metabolic syndrome: a randomized study. *Eur J Clin Nutr* 2014;68:84-90.
- Karhunen LJ, Juvonen KR, Flander SM, Liukkonen KH, Lähtenmäki L, Siloaho M, Laaksonen DE, Herzig KH, Uusitupa MI, Poutanen KS. A psyllium fiber-enriched meal strongly attenuates postprandial gastrointestinal peptide release in healthy young adults. *J Nutr* 2010;140:737-44.
- Dikeman CL, Murphy MR, Fahey GC, Jr. Dietary fibers affect viscosity of solutions and simulated human gastric and small intestinal digesta. *J Nutr* 2006;136:913-9.
- Ulmus M, Johansson A, Onning G. The influence of dietary fibre source and gender on the postprandial glucose and lipid response in healthy subjects. *Eur J Nutr* 2009;48:395-402.
- Johansson EV, Nilsson AC, Östman EM, Björckl IME. Effects of indigestible carbohydrates in barley on glucose metabolism, appetite and voluntary food intake over 16 h in healthy adults. *Nutr J* 2013;12:46.
- Bodinham CL, Al-Mana NM, Smith L, Robertson MD. Endogenous plasma glucagon-like peptide-1 following acute dietary fibre consumption. *Br J Nutr* 2013;110:1429-33.
- Raben A, Tagliabue A, Christensen NJ, Madsen J, Holst JJ, Astrup A. Resistant starch: the effect on postprandial glycemia, hormonal response, and satiety. *Am J Clin Nutr* 1994;60:544-51.

41. Stringer DM, Taylor CG, Appah P, Blewett H, Zahradka P. Consumption of buckwheat modulates the post-prandial response of selected gastrointestinal satiety hormones in individuals with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 2013;62:1021–31.
42. Hagander B, Asp NG, Ekman R, Nilsson-Ehle P, Scherstén B. Dietary fibre enrichment, blood pressure, lipoprotein profile and gut hormones in NIDDM patients. *Eur J Clin Nutr* 1989;43:35–44.
43. Batterham RL, Le Roux CW, Cohen MA, Park AJ, Ellis SM, Patterson M, Frost GS, Ghatei MA, Bloom SR. Pancreatic polypeptide reduces appetite and food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3989–92.
44. Belza A, Ritz C, Sørensen MQ, Holst JJ, Rehfeld JF, Astrup A. Contribution of gastroenteropancreatic appetite hormones to protein-induced satiety. *Am J Clin Nutr* 2013;97:980–9.
45. Schmidt PT, Näslund E, Grybäck P, Jacobsson H, Holst JJ, Hilsted L, Hellström PM. A role for pancreatic polypeptide in the regulation of gastric emptying and short-term metabolic control. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5241–6.
46. Rietman A, Schwarz J, Tomé D, Kok FJ, Mensink M. High dietary protein intake, reducing or eliciting insulin resistance? *Eur J Clin Nutr* 2014;68:973–9.
47. Li S, Guerin-Deremaux L, Pochat M, Wils D, Reifer C, Miller LE. NUTRIOSE dietary fiber supplementation improves insulin resistance and determinants of metabolic syndrome in overweight men: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Appl Physiol Nutr Metab* 2010;35:773–82.
48. Panahi S, Ezatagha A, Temelli F, Vasanthan T, Vuksan V. b-Glucan from two sources of oat concentrates affect postprandial glycemia in relation to the level of viscosity. *J Am Coll Nutr* 2007;26:639–44.
49. Brennan MA, Derbyshire EJ, Brennan CS, Tiwari BK. Impact of dietary fibre-enriched ready-to-eat extruded snacks on the postprandial glycaemic response of non-diabetic patients. *Mol Nutr Food Res* 2012;56:834–7.
50. Regand A, Chowdhury Z, Tosh SM, Wolever TMS, Wood P. The molecular weight, solubility and viscosity of oat beta-glucan affect human glycemic response by modifying starch digestibility. *Food Chem* 2011;129:297–304.

ANEXO IV. ESCALAS VISUALES ANALÓGICAS (VISUAL ANALOGUE SCALES, VAS) PARA LA EVALUACIÓN DEL APETITO Y LA SACIEDAD

NOMBRE: _____
TIEMPO: _____

¿Cuanta hambre tienes?

No estoy hambriento en absoluto |-----| Nunca me he sentido tan hambriento

¿Cómo de satisfecho te sientes?

Estoy completamente vacío |-----| No puedo comer ni un bocado más

¿Cómo de lleno te sientes?

En absoluto lleno |-----| Completamente lleno

¿Cuanto crees que puedes comer?

Nada en absoluto |-----| Mucho

¿Te gustaría tomar algo dulce?

Si, muchísimo |-----| Nada en absoluto

¿Te gustaría tomar algo salado?

Si, muchísimo |-----| Nada en absoluto

¿Te gustaría tomar algo sabroso?

Si, muchísimo |-----| Nada en absoluto

ANEXO V. HOJA INFORMATIVA PARA EL PARTICIPANTE ESTUDIO 2

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE Y/O SU REPRESENTANTE

Título del proyecto: EVALUACIÓN DEL ÍNDICE GLICÉMICO (GI), CARGA GLICÉMICA (GL) Y EQUIVALENTE GLUCÉMICO DE GLUCOSA (GGE) DE PANES ESPAÑOLES Y SU EFECTO SOBRE EL CONTROL DEL APETITO.

Objetivo: conocer el índice glicémico (capacidad de los hidratos de carbonos para aumentar la glucosa en sangre) y el efecto saciante de cinco tipos de panes.

Metodología: los voluntarios deberán acudir a Instituto de Nutrición y Tecnología de Alimentos, en el Centro de investigaciones Biomédicas de la Universidad de Granada o _____ en ayunas (10 – 12 hs) los 8 días del estudio y permanecer en ella mientras dure el mismo. Cada día deberán tomar uno de los panes del estudio (50 gramos en hidratos de carbono biodisponibles). Se cogerá una vía en la flexura del brazo de la que se tomarán muestras de sangre de 1 ml a los tiempos 0, 15, 30, 45, 60, 90, 120 y 180 min.

El estudio se realizará durante 8 semanas consecutivas.

Beneficios esperados: si bien no se pueden esperar beneficios inmediatos durante el estudio, sí podrían derivarse beneficios para la sociedad.

Incomodidades y riesgos derivados del estudio: posibles flebitis. No se sospecha ningún riesgo.

Posibles acontecimientos adversos: no se esperan.

Carácter voluntario de su participación: la participación es voluntaria así como la posibilidad de retirarse del estudio en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación participante-investigador.

Personas que tendrán acceso a los datos: los datos serán tratados según establece la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. Los investigadores de este estudio garantizan la confidencialidad de los datos. Cada voluntario contará con una clave de identificación y sólo tendrán acceso a sus datos el responsable del mismo, la Dra. María Dolores Mesa García y sus colaboradores que mantendrán absoluta confidencialidad.

Cualquier aspecto que establezca dudas y preguntas para el participante, podrá consultarse antes, durante y después del estudio al responsable del mismo (teléfono 958 24000 ext 20314; 607505068).

ANEXO VI. CONSENTIMIENTO INFORMADO ESTUDIO 2

CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PACIENTE

Título del proyecto: EVALUACIÓN DEL ÍNDICE GLICÉMICO (GI), CARGA GLICÉMICA (GL) Y EQUIVALENTE GLUCÉMICO DE GLUCOSA (GGE) DE PANES ESPAÑOLES Y SU EFECTO SOBRE EL CONTROL DEL APETITO.

Yo, (Nombre y apellidos del participante)

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con los responsables sobre el estudio.

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1. Cuando quiera.
2. Sin tener que dar explicaciones.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

• Fecha:

Firmado:

ANEXO VII. CUESTIONARIO DE COMIDAS DE TRES FACTORES (*THREE FACTOR EATING QUESTIONNAIRE*) (TEFQ)

TFEQ-R21

1. Tomo pequeñas raciones de comida, de manera deliberada, para controlar mi peso
 - (1) *Cierto*
 - (2) *Cierto casi siempre*
 - (3) *Falso casi siempre*
 - (4) *Falso*
2. Empiezo a comer cuando me siento ansioso
 - (1) *Cierto*
 - (2) *Cierto casi siempre*
 - (3) *Falso casi siempre*
 - (4) *Falso*
3. A veces, cuando empiezo a comer, me parece que no puedo parar.
 - (1) *Cierto*
 - (2) *Cierto casi siempre*
 - (3) *Falso casi siempre*
 - (4) *Falso*
4. Cuando me siento triste, suelo comer demasiado
 - (1) *Cierto*
 - (2) *Cierto casi siempre*
 - (3) *Falso casi siempre*
 - (4) *Falso*
5. No como algunos alimentos porque engordan
 - (1) *Cierto*
 - (2) *Cierto casi siempre*
 - (3) *Falso casi siempre*
 - (4) *Falso*
6. El hecho de estar con alguien que está comiendo, a menudo provoca que yo también quiera comer
 - (1) *Cierto*
 - (2) *Cierto casi siempre*
 - (3) *Falso casi siempre*
 - (4) *Falso*
7. Cuando estoy tenso o nervioso, suelo sentir la necesidad de comer
 - (1) *Cierto*
 - (2) *Cierto casi siempre*
 - (3) *Falso casi siempre*
 - (4) *Falso*
8. Muchas veces estoy tan hambriento que siento que mi estomago es un pozo sin fondo
 - (1) *Cierto*
 - (2) *Cierto casi siempre*
 - (3) *Falso casi siempre*

- (4) *Falso*
9. Estoy siempre tan hambriento que me es difícil parar de comer antes de terminar con todo lo que hay en el plato
- (1) *Cierto*
(2) *Cierto casi siempre*
(3) *Falso casi siempre*
(4) *Falso*
10. Cuando me siento solo, me consuelo comiendo
- (1) *Cierto*
(2) *Cierto casi siempre*
(3) *Falso casi siempre*
(4) *Falso*
11. Me contengo conscientemente en la cantidad de comida que ingiero durante las comidas para evitar ganar peso
- (1) *Cierto*
(2) *Cierto casi siempre*
(3) *Falso casi siempre*
(4) *Falso*
12. Cuando huelo un filete chisporroteante o veo un trozo jugoso de carne, me es muy difícil abstenerme de comerlo, incluso, después de haber terminado una comida
- (1) *Cierto*
(2) *Cierto casi siempre*
(3) *Falso casi siempre*
(4) *Falso*
13. Estoy siempre con hambre suficiente como para comer a cualquier hora
- (1) *Cierto*
(2) *Cierto casi siempre*
(3) *Falso casi siempre*
(4) *Falso*
14. Si estoy nervioso, intento calmarme comiendo
- (1) *Cierto*
(2) *Cierto casi siempre*
(3) *Falso casi siempre*
(4) *Falso*
15. Cuando veo algo que parece muy delicioso, suelo sentir tanta hambre que tengo que comérmelo inmediatamente
- (1) *Cierto*
(2) *Cierto casi siempre*
(3) *Falso casi siempre*
(4) *Falso*
16. Cuando estoy deprimido, quiero comer
- (1) *Cierto*
(2) *Cierto casi siempre*

- (3) *Falso casi siempre*
(4) *Falso*
17. ¿Con que frecuencia evitas “surtirte” de alimentos tentadores?
(1) *Casi nunca*
(2) *Raramente (ocasionalmente)*
(3) *En general*
(4) *Casi siempre*
18. ¿Cómo de probable es que hagas un esfuerzo por comer menos de lo que tú quieres?
(1) *Improbable*
(2) *Poco probable*
(3) *Algo probable*
(4) *Muy probable*
19. ¿Te das atracones de comida a pesar de no tener hambre?
(1) *Nunca*
(2) *Pocas veces*
(3) *A veces*
(4) *Al menos una vez a la semana*
20. ¿Con que frecuencia sientes hambres?
(1) *Solo a la hora de comer*
(2) *A veces, entre comidas*
(3) *A menudo, entre comidas*
(4) *Casi siempre*
21. En una escala del 1 al 8, donde 1 significa sin restricción en la comida y 8 significa restricción total, ¿qué número te asignarías?
Marca el número que mejor se adapte a ti: 1 2 3 4 5 6 7 8

ANEXO VIII. ESCALAS VISUALES ANALÓGICAS (*VISUAL ANALOGUE SCALES, VAS*) PARA LA EVALUACIÓN DE LAS PROPIEDADES ORGANOLÉPTICAS DE LOS PANES

NOMBRE: _____

TIEMPO: _____

Apariencia visual

Buena _____ Mala

Olor

Buena _____ Mala

Regusto

Buena _____ Mala

Palatabilidad

Buena _____ Mala

ANEXO IX. CUESTIONARIO DE REGISTRO DE ALIMENTOS DE 24 H. RECOMENDACIONES NUTRICIONALES



RECORDATORIO DE 24 H

RECOMENDACIONES NUTRICIONALES

CÓDIGO:

NOMBRE: _____

FECHA:

RECORDATORIO DE INGESTA DE ALIMENTOS

INSTRUCCIONES

En el presente cuestionario se deben anotar todos los alimentos, bebidas, suplementos dietéticos y preparados consumidos durante el plazo de 24 h. Dispone para ellos de varias hojas para anotar los alimentos consumidos por la mañana, por la tarde y por la noche. Se deben registrar **TODOS LOS ALIMENTOS, BEBIDAS Y PREPARADOS**, sin olvidar aquellos que hayan sido tomados entre horas: cafés, cervezas, aperitivos, comprimidos, soluciones, golosinas... no olvide los vasos de agua o de otras bebidas tomados en las comidas o entre comidas.

En la primera columna de cada hoja se deberán apuntar: la hora del comienzo y finalización de cada comida, el lugar (casa, cafetería, restaurante,...) y el menú global indicando el modo de cocinado de los alimentos (patatas fritas, filete a la plancha...).

En la segunda columna de cada hoja se detallarán todos los ingredientes de cada una de las comidas del día, aportando el máximo número de datos que sea posible sobre los alimentos consumidos:

- Especifique si el alimento es **normal, bajo en calorías o enriquecido**. Por ejemplo si la leche es entera, desnatada o semidesnatada o el yogur entero, desnatado o enriquecido.
- Tipo de queso (manchego, en porciones, roquefort...).
- Tipo de aceite (oliva, girasol...).
- Mantequilla o margarina.
- Tipo de pan (blanco, integral o de molde).

En la tercera columna se indicará, en caso de tenerla, la **marca comercial**.

En la cuarta columna se debe anotar el tipo de preparación del alimento: crudo, a la plancha, hervido, frito, rebozado y/o empanado, horno, microondas. En las dos últimas columnas se debe indicar con la mayor precisión la cantidad de cada alimento que se ha tomado.

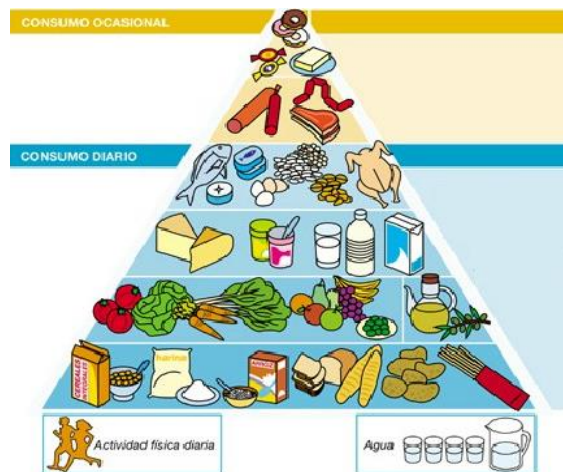
Los mejores resultados se obtienen por pesada de cada uno de los productos consumidos, indicando si el alimento ha sido **pesado en crudo o cocinado**, y no olvide descontar o anotar como sobras los restos que deje sin consumir.

CONSEJOS NUTRICIONALES

Aprender a seleccionar los alimentos con menos calorías, cocinar con poca grasa, comprar y preparar los alimentos de forma saludable, vencer las tentaciones.

Iniciar o aumentar la actividad física, ser constante en mantenerla.

Modificar costumbres e incorporar diariamente una nueva actividad positiva.



Consumir con preferencia los alimentos reflejados en la base y en menor medida los del vértice.

Escoger una alimentación variada con abundancia de verduras, hortalizas y frutas frescas.

Utilizar grasas con moderación (preferir aceite de oliva a otras grasas).

Aumentar el consumo de pescado a tres o más veces por semana. Seleccionar carnes magras. Los embutidos aconsejados son el jamón york y serrano (quitando la grasa visible) y los fiambres de pavo.

Tomar huevo 3 - 4 por semana.

Se utilizará edulcorante (sacarina, aspartamo, ciclamato) en reemplazo del azúcar.

FRECUENCIA DE CONSUMO RECOMENDADA

Alimento	Recomendados (diario)	Con moderación (2-3/semana)	Limitados (Excepcional)
Lácteos Huevos	Leche desnatada Quesos desnatados Clara de huevo	Lácteos semidesnatados Yema	Nata, crema de leche Quesos curados o semicurados, de untar, postres lácteos enteros, helados
Cereales	Pan, pastas, arroz, maíz, harinas	Pan de molde, biscotes, colines Cereales de desayuno	Bollería industrial, galletas dulces o saladas, croissant, ensaimada, churros
Frutas verduras y legumbres	Fruta fresca Todas las verduras Patata Legumbres	Aceitunas Aguacate Frutas desecadas	Patatas chips Patatas fritas caseras o prefritas congeladas
Frutos secos		Frutos secos en general (20 g)	Coco Nocilla
Pescados y mariscos	Pescado blanco, fresco o en conserva al natural	Pescado azul Bacalao salado, Ahumados	Caviar, huevas de pescado Precocinados

	Calamar, sepia	Mariscos	
Carnes	Pollo, pavo, conejo, ternera, venado, caza Jamón cocido Embutidos de pavo	Vaca, buey, cerdo magro Hamburguesas de vacuno o pollo Jamón serrano	Cerdo graso, cordero, gallina, pato Salchichas, bacón, patés, foie grass Embutidos en general Vísceras y despojos
Aceites y grasas	Aceites de oliva, girasol, maíz y soja	Margarina y mayonesa bajas en calorías	Mantequilla, manteca, sebo, tocino Grasas vegetales, sin especificar origen
Postres y repostería	Sorbetes y gelatinas sin azúcar	Mermeladas light miel, azúcar, caramelos Frutas en almíbar o en su jugo	Chocolates Crema de cacao Snacks Tartas comerciales, hojaldre
Bebidas	Agua, refrescos light, soda, infusiones	Cacao soluble	Refrescos azucarados Bebidas alcohólicas en general

INDICACIONES PARA TENER EN CUENTA 48 H ANTES DE LA INTERVENCIÓN

Los voluntarios **NO pueden ingerir alcohol ni realizar ejercicio físico fuerte durante las 48 h previas a la intervención.**

Los voluntarios deberán tomar una cena estándar (pizza y zumo de naranja) la noche anterior a la intervención, que les será distribuida en sus domicilios por el catering Ibarra S.A. Después de la cena los voluntarios **no deberán tomar nada más que medio litro de agua.**

El día de la intervención, los voluntarios acudirán en **ayunas** al Instituto de Nutrición y Tecnología de Alimentos, en el Centro de Investigaciones Biomédicas de la Universidad de Granada (Avenida de la Ilustración s/n, 18100 Armilla), sin haber ingerido ningún alimento entre las 10-12 h anteriores al inicio del estudio. **El sujeto que por cualquier motivo no cumpla con las indicaciones previas deberá avisar a los responsables del proyecto y será citado otro día para la intervención.**

Tras 20 min de reposo, una persona especializada les tomarán las medidas antropométricas (peso, altura y circunferencia de la cintura) y un técnico sanitario tomará una vía en una vena de la flexura del brazo antes de comenzar el estudio y tomará una muestra basal de sangre de 3.0 ml. En ese momento, los voluntarios consumirán 100 g del pan a testar ese día y comenzará a cronometrarse el tiempo.

Las muestras de sangre venosa se tomarán en tubos de vacío de 3 ml a los tiempos 0 (ayuno), 15, 30, 45, 60, 90, 120, 180 y 240 min lo que equivale a 27 ml por voluntario y día y 108 ml en el total del estudio. A tiempo basal y cada 30 min, durante cuatro horas, los voluntarios rellenarán un cuestionario relacionado con las sensaciones de hambre y saciedad (Blundell *et al* 2010). Durante este tiempo los voluntarios permanecerán en reposo, evitando realizar cualquier trabajo que conlleve esfuerzo alguno, no pudiendo tomar ni comidas ni bebidas. Trascorridas las cuatro horas, los voluntarios recibirán, en exceso, una comida estándar (pizza y agua), para que ingieran la cantidad que ellos consideren necesaria para sentirse satisfechos. Se pesará la comida antes y después para determinar la cantidad ingerida por diferencia de pesada. Los participantes rellenarán un cuestionario de ingesta de alimentos durante las 24 h previas a la prueba y las 48 h posteriores. **Para rellenar el cuestionario es preciso apuntar TODOS LOS ALIMENTOS Y BEBIDAS que se consuman el día previo a la intervención y el mismo día de la intervención. GRACIAS POR SU COLABORACIÓN.**

PESOS Y BEBIDAS HABITUALES DE DIVERSOS ALIMENTOS

ALIMENTO	UNIDAD	CANTIDAD (g)
Aceite	1 cucharada sopera	10
Albaricoque	2 unidades	150
Alubias	3 cucharadas soperas	60
Arroz (crudo)	3 cucharadas soperas	60
Atún en conserva	1 lata	80
Azúcar	1 terrón/1 cucharadita de postre	5/7
Biscote	1 unidad	7
Brik de zumo	1 unidad	200
Cereales desayuno	2 cucharadas soperas	20
Cerezas	12 unidades	100
Cuajada	1 unidad	150
Champiñones	1 lata	190
Espárrago grueso	1 unidad	40
Galletas María	2 unidades	15
Garbanzos	3 cucharadas soperas	60
Harina	1 cucharada sopera	20
Huevo	1 unidad	60
Jamón serrano	2 lonchas finas	30
Kiwi	1 unidad	100
Lentejas	3 cucharadas soperas	60
Maíz	1 lata	340
Mandarina	2 unidades	150

Manzana	1 unidad pequeña	125
Mejillones	1 lata	90-110
Melocotón	1 unidad pequeña	175
Melón	2 tajadas medianas	250
Mermelada	3 cucharaditas postre	15
Miel	3 cucharaditas postre	15
Naranja	1 unidad mediana	175
Pan	1 rebanada mediana	30
Pan de molde	2 rebanadas	50
Pasta espagueti fino	25-28 fideos	20
Pasta macarrones	2 cucharadas soperas	20
Pasta de sopa	1 cucharada sopera	20
Patata	1 unidad mediana	160
Pera	1 unidad mediana	150
Plátano	1 unidad pequeña	75
Quesito	1 porción	20
Queso semicurado	1 porción pequeña	30
Queso fresco	1 unidad	25
Sardinas conserva	1 lata	110
Uvas	15 granos	100
Yogurt	1 unidad	125

CANTIDAD (g)	MEDIDA CASERA	FORMA DE PREPARACION	MARCA COMERCIAL

Día previo a la intervención 1:

Fecha:

DESAYUNO	Alimentos (ingredientes del menú)
Hora:	
Lugar:	
Menú:	
MEDIA	

MAÑANA	
Hora:	
Lugar:	
Menú:	

Día previo a la intervención 1:

Fecha:

APERITIVO	Alimentos (ingredientes del menú)
Hora:	
Lugar:	
Menú:	
ALMUERZO	
Hora:	
Lugar:	
Menú:	

Día previo a la intervención 1:

Fecha:

MERIENDA	Alimentos (ingredientes del menú)
Hora:	
Lugar:	
Menú:	

CENA	Alimentos (ingredientes del menú)
Hora:	
Lugar:	
Menú:	

RE-CENA	
Hora:	
Lugar:	
Menú:	

Día de la intervención 1:

Fecha:

DESAYUNO	Alimentos (ingredientes del menú)
Hora:	
Lugar:	
Menú:	
MEDIA MAÑANA	
Hora:	
Lugar:	
Menú:	

Día de la intervención 1:

Fecha:

APERITIVO	Alimentos (ingredientes del menú)
Hora:	
Lugar:	
Menú:	
ALMUERZO	
Hora:	
Lugar:	
Menú:	

Día de la intervención 1:

Fecha:

MERIENDA	Alimentos (ingredientes del menú)
Hora:	
Lugar:	
Menú:	

CENA	Alimentos (ingredientes del menú)
Hora:	
Lugar:	
Menú:	

RECENA	
Hora:	
Lugar:	
Menú:	

ANEXO X. HOJA INFORMATIVA PARA EL PARTICIPANTE ESTUDIO 3

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE Y/O SU REPRESENTANTE

Titulo del estudio: “EVALUACIÓN DEL EFECTO SACIANTE DE “PURAVITA BREAKFAST®” EN ADULTOS SANOS”

El objetivo del estudio es el que le proponemos participar es la evaluación del efecto saciante de un nuevo pan rico en fibra, proteínas y frutas y su influencia sobre el metabolismo de los hidratos de carbono y lípidos, en individuos adultos sanos.

Para ello necesitamos que, tras una cena estándar que le será entregada en su domicilio, acuda al Instituto de Nutrición y Tecnología de Alimentos “José Mataix” en el Centro de investigaciones Biomédicas de la Universidad de Granada en ayunas (10-12 h) a las 8.00 de la mañana los cuatro días del estudio (en cuatro semanas consecutivas), y permanecer allí durante toda la mañana mientras dure el estudio. Cada día deberán tomar uno de los panes del estudio (100 g). Se cogerá una vía en la flexura del brazo de la que se tomarán muestras de sangre de 3 ml a los tiempos 0, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 180 y 240 min. Para garantizar la rigurosidad del estudio, usted no debe conocer el tipo de pan que está tomando en cada momento, ya que su conocimiento podría ejercer un efecto placebo, falseando los resultados del estudio. El estudio se realizará durante cuatro semanas consecutivas.

Durante las cuatro semanas de intervención que dura el estudio se tomarán un total de 108 ml de sangre. Dichas muestras serán utilizadas exclusivamente para las determinaciones previstas en el estudio.

Beneficios esperados: los resultados obtenidos nos permitirán conocer si el consumo de Puravita Breakfast® le permite llegar a la próxima comida más saciado que si consumiera el pan control.

Incomodidades y riesgos derivados del estudio: su participación en el estudio no supone ningún riesgo para su salud. Durante el periodo del estudio se le realizará un seguimiento médico y se le informará de hábitos de vida saludables.

Posibles acontecimientos adversos: no se esperan.

Carácter voluntario de su participación: la participación en el estudio es totalmente voluntaria y podrá retirarse en cualquier momento, sin dar explicaciones y sin que ello le afecte de ningún modo.

Personas que tendrán acceso a los datos: los datos serán tratados según establece la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. Los investigadores de este estudio garantizan la confidencialidad de los datos. Cada voluntario contará con una clave de identificación y sólo tendrán acceso a sus datos el responsable del mismo, la Dra. María Dolores

Mesa García y sus colaboradores que mantendrán absoluta confidencialidad. La información obtenida podrá ser analizada, pero su nombre no aparecerá en ningún informe o publicación.

Este proyecto se lleva a cabo siguiendo las normas deontológicas reconocidas por la Declaración de Helsinki (revisión de Edimburgo, 2000) y siguiendo las recomendaciones de Buena Práctica Clínica de la CEE (documento 111/3976/88 de Julio de 1990).

Cualquier aspecto que establezca dudas y preguntas para el participante, podrá consultarse antes, durante y después del estudio al responsable del mismo (teléfono 958 24000 ext 20314/20312; 603703362; mariabelenlopez@ugr.es; mdmesa@ugr.es).

Muchas gracias por su interés en nuestro estudio.

ANEXO XI. CONSENTIMIENTO INFORMADO EN EL ESTUDIO 3

CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PACIENTE

Titulo del estudio: "EVALUACIÓN DEL EFECTO SACIANTE DE "PURAVITA BREAKFAST®" EN ADULTOS SANOS"

Yo, (Nombre y Apellidos), DNI nº, en pleno uso de mis facultades, libre y voluntariamente,

EXPONGO:

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con los responsables sobre el estudio.

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1. Cuando quiera.
2. Sin tener que dar explicaciones.

Fecha: Firma del participante:

Fecha: Firma y DNI del investigador:

ANEXO XII. HISTORIA CLÍNICA Y CUESTIONARIO DE HáBITOS DE VIDA

VALORACIÓN NUTRICIONAL

DATOS PERSONALES

Fecha de Ingreso:

Código:

Nombre:

Edad:

ESTADO NUTRICIONAL

FECHA				
TENSIÓN ARTERIAL				
Frecuencia cardíaca (lat/min)				
Tensión sistólica (mmHg)				
Tensión diastólica (mmHg)				
ANTROPOMETRÍA				
Talla (m)				
Peso actual (kg)				
Peso habitual (kg)				
IMC (kg/cm ²)				
Perímetro cintura (cm)				
Perímetro abdominal (cm)				
Perímetro cadera (cm)				
Perímetro muslo (cm)				
PB (cm)				
PCT (mm)				
PCB (mm)				
PCA (mm)				
PCSe (mm)				
BIOIMPEDANCIA				
Agua corporal total (kg-%)				
Masa grasa (kg-%)				
Masa libre de grasa (kg)				
Masa muscular (kg)				
Masa ósea (kg)				
Edad metabólica (años)				

Grasa visceral (rating)				
-------------------------	--	--	--	--

HISTORIA MÉDICA

DATOS PERSONALES

<input type="text"/>		<input type="text"/>				Código:							
Nombre:		<input type="text"/>											
Edad:		<input type="text"/>											

Antecedentes personales: _____

Hiperuricemia Dislipemias HTA DM

Sobrecarga articular SAOS

Antecedentes Familiares: _____

Obesidad Hiperuricemia Dislipemias HTA

DM Sobrecarga articular SAOS

Quien: _____

Anamnesis: _____

Exploración física: _____

Medicación actual: _____

Juicio clínico: _____

Actividades en el hogar: _____

Horas de sueño: _____

HISTORIA DE SALUD

¿Cuándo comenzaron sus problemas de peso?

- | | | | | | |
|-----------------------|--------------------------|-------------------|--------------------------|---------------------|--------------------------|
| Infancia/adolescencia | <input type="checkbox"/> | Edad adulta | <input type="checkbox"/> | Con los embarazos | <input type="checkbox"/> |
| Con la menopausia | <input type="checkbox"/> | Al dejar de fumar | <input type="checkbox"/> | Tras reposo/cirugía | <input type="checkbox"/> |
| Tratamiento médico | <input type="checkbox"/> | | | | |

- | | SI | NO |
|---|--------------------------|--------------------------|
| ¿Ha realizado dietas anteriormente? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| ¿Los ha llevado a cabo bajo supervisión médica? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| ¿Cuántas dietas ha realizado en los últimos 2 años? | <input type="text"/> | |
| Tiempo máximo que ha permanecido a régimen | <input type="text"/> | |
| Kg perdidos | <input type="text"/> | |

Motivos que le conducen a perder peso

- | | | | |
|--------------|--------------------------|----------|--------------------------|
| Salud física | <input type="checkbox"/> | Estética | <input type="checkbox"/> |
| Profesional | <input type="checkbox"/> | Otros | <input type="checkbox"/> |

¿Por qué suele abandonar los regímenes?

- | | | | |
|--------------|--------------------------|----------------|--------------------------|
| Aburrimiento | <input type="checkbox"/> | Por el trabajo | <input type="checkbox"/> |
| | | | <input type="checkbox"/> |

Estancamiento Fuerza de voluntad
Problemas de salud Falta de apoyo familiar
No se lo toma en serio Le gusta comer

¿Cómo reacciona su familia cuando realiza dieta?

Aprobación Comprensión Indiferencia
Escepticismo Comentarios risueños Críticas
Intolerancia Hostilidad

¿Come alimentos entre comidas?

Casi nunca Algunas veces Frecuentemente

¿Come alimentos fuera de casa?

Casi nunca Algunas veces Frecuentemente

¿Cuando termina de comer la cantidad servida pide que le sirvan más?

Casi nunca Algunas veces Frecuentemente

¿Fuma?

No fumo Algunas veces Fumo a diario

¿Cuántos cigarrillos fuma al día?

Ninguno 1 a 5 6 o más

¿Bebe alcohol?

Nunca Rara vez 1 vez o más/semana

¿Cuántas bebidas alcohólicas toma en cada ocasión?

Ninguna 1 a 2 3 o más

ANEXO XIII. CUESTIONARIO DE HÁBITOS DIETÉTICOS E INGESTA ESTIMADA DE NUTRIENTES

RECUERDO DE 24H

Nadia Slimani, Geneviève Deharveng, Ruth U. Charrondiere, Anne Linda van Kappel, Marga C. Ocke, Ailsa Welch, Areti Lagiou. Structure of the standardized computerized 24-h diet recall interview used as reference method in the 22 centers participating in the EPIC project. *Computer Methods and Programs in Biomedicine* 58 (1999) 251–266.

1. Información no dietética			
Entrevistador			
Código:			
Fecha/hora:			
Entrevistado			
Código:			
Edad (años):			
Sexo (H/M):			
Peso (kg):			
Talla (cm):			
Día recordado			
Especial (viaje, fiesta, celebración)			
Dieta (HTA, diabetes, vegetariano)			
2. Lista rápida			
Número de comidas:			
Desayuno	Hora:	Lugar:	Alimentos:
Media mañana	Hora:	Lugar:	Alimentos:
Aperitivo	Hora:	Lugar:	Alimentos:

Almuerzo	Hora:	Lugar:	Alimentos:
Merienda	Hora:	Lugar:	Alimentos:
Aperitivo	Hora:	Lugar:	Alimentos:
Cena	Hora:	Lugar:	Alimentos:
Antes de acostarse	Hora:	Lugar:	Alimentos:

NOTAS: Seguir un orden cronológico, introducir primero los alimentos genéricos (Leche, Yogur, Lentejas, etc.) y asociarlos a las comidas del día (ocasiones de consumo de alimentos, OCA). Intentar asociar acontecimientos con comidas para facilitar el recuerdo (que hizo a medio día, que programa de TV vio en la noche, etc.). Elaborar listas de chequeo de alimentos fácilmente olvidables (Bebidas, pan, tapas, aperitivos, ensaladas, postres, azúcar, aderezos, etc.)

3. Descripción y Cuantificación

Comida	Alimento	Descripción del Alimento	Receta		Cantidades	Método de cocinado
			Ingredientes	Nº comensales		
Desayuno						
Media mañana						
Aperitivo						
Comida	Alimento	Descripción del Alimento	Receta		Cantidades	Método de cocinado
			Ingredientes	Nº comensales		
Almuerzo						

Merienda						
Aperitivo						
Comida	Alimento	Descripción del Alimento	Receta			Método de cocinado
			Ingredientes	Nº comensales	Cantidades	
Cena						
Antes de acostarse						

NOTAS:

- Sobre la lista rápida ir concretando y describiendo los alimentos/recetas consumidos. Incluir marcas comerciales.
- Recetas: desglosarlas en ingredientes y describirlos. Incluir nombres comerciales. Preguntar quién cocinó la receta y para cuantos comensales
- Recetas: si es conocida describirla. Si no es conocida seleccionar una receta estándar lo más parecida posible modificándola con las sugerencias y aportaciones del entrevistado (tipo de aceite, ingredientes que no utiliza, tipo de leche, etc.). Si no hay receta estándar requerir una descripción lo más detallada posible
- Cuantificación: Utilizar el álbum de fotografías. Si no estuviera el alimento consumido utilizar por este orden:

unidades de peso/volumen; medidas caseras; unidades estándar; porciones estándar; desconocido (a estudiar). Se debe de preguntar y anotar los siguientes datos cuando proceda: Número de unidades; Ración (porción) entera o fracción; Fotos (2ª ración); Rangos de incremento (25%); Medidas caseras. Foto o "en vivo"; Regla: Pequeño-Mediano-Grande. Mostrar la media. Pan: Modelos bidimensionales de rebanadas, barras, etc. Siempre que se pueda acudir al álbum de fotografías. Si no se puede cuantificar acudir a cantidades estándar. Es importante tener en cuenta la grasa absorbida por el alimento y si aprovecha las salsas con o sin pan.

- Para la cuantificación de recetas: Cantidad de la receta como es consumida (acudir siempre que se pueda a las fotos); cuantificación de cada uno de los ingredientes en crudo y cocinados; parte comestible; densidad. Cálculo del peso de cada ingrediente como es consumido.

4. Lista de chequeo de alimentos que pueden olvidarse fácilmente

1. Grasa y aceites
2. Salsas
3. Azúcares añadidos
4. Aperitivos
5. **Alimentos de no correcta referencia (reparar)**

5. Control de calidad

1. **En diferentes etapas de la entrevista**
2. **Valores finales insertados**
3. **Valores finales calculados**
4. **Ítems en blanco**
5. **Al final de la entrevista**
6. **Suplementos**
7. **Medicación (vitaminas o minerales)**
8. **Adición de productos**

CUESTIONARIO DE FRECUENCIA DE CONSUMO DE ALIMENTOS

Modificación de: JOSE M MARTIN-MORENO, PETER BOYLE, LYDIA GORGOJO, PATRICK MAISONNEUVE, JUAN C FERNANDEZ-RODRIGUEZ, SIMONETTA SALVINI and WALTER C WILLETT. Development and Validation of a Food Frequency Questionnaire in Spain. Int. J. Epidemiol.1993; 22: 512-519

NOTAS: Para rellenar este cuestionario deben hacer referencia al consumo de alimentos durante el último año. Los alimentos estacionales (algunas frutas y otros vegetales) que solo se consumen en esa estación deben de corregirse de manera que se refieran a consumo anual (por ejemplo, si se han consumido durante 3 meses, dividir su frecuencia de consumo en ese periodo por 4)

	Nunca (< 1 mes)	1-3 por mes	1 vez sem	2-4 sem	5-6 por sem	1 por día	2-3 por día	4-5 por día	6+ al día
I. LÁCTEOS									
1. Leche entera (1 vaso o taza, 200 cc)									
2. Leche semidesnatada (1 vaso o taza, 200 cc)									
3. Leche desnatada (1 vaso, 200 cc)									
4. Leche condensada (1 cucharada)									
5. Yogur entero (Uno, 125 g)									
6. Yogur dietético, sin azúcar, desnatado, otros (125 g)									
7. Requesón, cuajada, queso blanco o fresco (100 g)									
8. Queso cremoso o en porciones (Una porción)									
9. Queso semicurado o curado: manchego (1 trozo, 50 g)									
10. Natillas, flan, puding (Uno)									
11. Helados (1 cucurucho, vasito, bola)									
II. HUEVOS, CARNES, PESCADOS									
12. Huevos de Gallina (Uno)									
13. Pollo con piel (1 plato o pieza)									
14. Pollo sin piel (1 plato o pieza)									
15. Carne de cerdo plato principal (1 plato o pieza)									

	Nunca (< 1 mes)	1-3 por mes	1 vez sem	2-4 sem	5-6 por sem	1 por día	2-3 por día	4-5 por día	6+ al día
16. Carne de cordero como plato principal (1 plato o pieza)									
17. Carne de ternera como plato principal (1 plato o pieza)									
18. Carne de caza: conejo, codorniz, pato (1 plato)									
19. Hígado de ternera, cerdo o pollo (1 plato)									
20. Vísceras: callos, sesos, mollejas (1 ración, 100 g)									
21. Embutidos: jamón, salchichón, salami, mortadela (1 ración, 50 g)									
22. Salchichas o similares (Una mediana)									
23. Patés, foie-gras (media ración, 50 g)									
24. Hamburguesas (Una, 100 g)									
25. Tocino, bacon, panceta (2 lonchas, 50 g)									
26. Pescado frito variado (1 plato o ración)									
27. Pescado blanco hervido o plancha: merluza, lenguado (1 ración)									
27bis. Pescado azul hervido o plancha: sardina, atún (1 ración)									
28. Pescados en salazón: bacalao, anchoas (media ración, 50 g)									
29. Pescados en conserva: atún, sardinas, arenques (una lata)									
30. Almejas, mejillones, ostras (1 ración, 100 g)									
31. Calamares, pulpo (1 ración, 100 g)									
32. Marisco: gambas, langosta y similares (1 ración, 100 g)									
III. VERDURAS Y LEGUMBRES									
33. Espinacas, acelgas cocinadas (1 plato)									
34. Col, coliflor, brócoli cocinados (1 plato)									

	Nunca (< 1 mes)	1-3 por mes	1 vez sem	2-4 sem	5-6 por sem	1 por día	2-3 por día	4-5 por día	6+ al día
35. Lechuga, endivias, escarola (1 plato)									
36. Tomates (Uno mediano)									
37. Cebolla (Una mediana)									
38. Zanahoria, calabaza (Una o plato pequeño)									
39. Judías verdes cocinadas (1 plato)									
40. Berenjenas, calabacinos, pepinos (uno)									
41. Pimientos (Uno)									
42. Espárragos, alcachofas (1 ración o plato)									
43. Champiñones, setas (1 plato)									
44. Legumbres cocinadas: lentejas, garbanzos, judías pintas o blancas (1 plato mediano)									
45. Guisantes cocinados (1 plato)									
IV. FRUTAS									
46. Naranjas, pomelo, mandarinas (Una)									
47. Zumo de naranja natural (un vaso pequeño, 125 cc)									
48. Plátano (Uno)									
49. Manzana, pera (1 mediana)									
50. Fresas (1 plato o taza de postre)									
51. Cerezas (1 plato o taza de postre)									
52. Melocotón, albaricoque, nectarina, ciruela (Uno mediano)									
53. Kiwi (uno mediano)									
54. Mango, chirimoyo, caqui (1 mediano)									
55. Higos frescos (Uno)									
56. Sandía, melón (Una tajada o cala, mediana)									
57. Uvas (1 racimo mediano o plato de postre)									

	Nunca (< 1 mes)	1-3 por mes	1 vez sem	2-4 sem	5-6 por sem	1 por día	2-3 por día	4-5 por día	6+ al día
58. Aceitunas (tapa o plato pequeño, aprox. 15 unidades pequeñas)									
59. Frutas en almíbar: melocotón, pera, piña (Dos mitades o rodajas)									
60. Frutos secos: Piñones, almendras, cacahuete, avellanas (1 plato o bolsita pequeña)									
V. PAN, CEREALES Y SIMILARES									
61. Pan blanco (Una pieza pequeña o 3 rodajas de molde, 60 g)									
62. Pan integral (Una pieza pequeña o 3 rodajas de molde, 60 g)									
63. Picos, roscos y similares (Una unidad, 3.5 g)									
64. patatas fritas (1 ración)									
65. patatas cocidas, asadas (Una patata mediana)									
66. Bolsa de patatas fritas (1 bolsa pequeña, 25-30 g)									
67. Arroz cocinado (1 plato mediano)									
67. Pastas: espagueti, macarrones y similares (1 plato)									
67bis. Pastas rellenas: Raviolis y similares (1 plato)									
VI. ACEITES Y GRASAS									
68. Aceite de oliva (1 cucharada)									
69. Otros aceites vegetales: girasol, maíz, soja (1 cucharada)									
70. Margarina añadida al pan o la comida (Una cucharada o untada)									
71. Mantequilla añadida al pan o la comida (Una cucharada o untada)									
72. Manteca (de cerdo) añadida al pan o la comida (Una cucharada o untada)									
VII. DULCES Y PASTERÍA									

	Nunca (< 1 mes)	1-3 por mes	1 vez sem	2-4 sem	5-6 por sem	1 por día	2-3 por día	4-5 por día	6+ al día
73. Galletas tipo María (1 galleta)									
74. Galletas con chocolate (1 galleta doble)									
75. Croissant, Donet (Uno)									
76. Magdalena, Bizcocho (Uno)									
77. Pasteles, tarta (unidad o trozo mediano)									
78. Churros (masa frita) 1 ración									
79. Chocolate, bombones (Una barrita o dos bombones, 30 g)									
80. Chocolate en polvo o similares (1 cucharada)									
VIII. BEBIDAS									
81. Vino blanco, tinto, rosado (1 vaso, 125 cc)									
82. Cerveza (Una caña o botellín 1/5, 125 cc)									
83. Brandy, ginebra, ron, whisky, vodka, aguardientes 40º (1 copa, 50 g)									
84. Refrescos con gas: cola, naranja, limón (ej. CocaCola, fanta, etc. (Uno, 250 cc)									
85. Zumo de frutas envasado (Una lata pequeña o vaso, 200 cc)									
86. Café (Una taza)									
87. Café descafeinado (Una taza)									
88. Infusiones (Una taza)									
89. Batidos lácteos (1 brick, 200 ml)									
IX. PRECOCINADOS, PREELABORADOS Y MISCELANEAS									
90. Croquetas (Una)									
91. Palitos o delicias de pescado fritos (Una unidad)									
92. Sopas y cremas de sobre (1 plato)									

	Nunca (< 1 mes)	1-3 por mes	1 vez sem	2-4 sem	5-6 por sem	1 por día	2-3 por día	4-5 por día	6+ al día
93. Mayonesa (1 cucharada)									
94. Salsa de tomate (media taza)									
94. Picantes: tabasco, pimienta, guindilla (1/2 cucharadita)									
95. Sal (Una pizca o pellizco con dos dedos)									
96. Ajo (1 diente)									
97. Mermeladas, miel (1 cucharada)									
98. Azúcar (ej. En el café, postres, etc.) (1 cucharada)									

